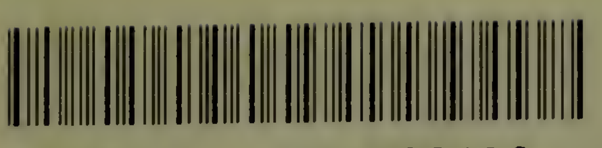



ET AVGE- BITVR
SCI -ENT -IA


STORE


30106 004199419

DIE

LEHRE VOM HARN.

EIN HANDBUCH

FÜR STUDIRENDE UND ÄRZTE.

BEARBEITET VON

Dr. E. SALKOWSKI,
Prof. an der Universität u. Vorsteher des chemischen Laboratoriums des pathologischen Institutes zu Berlin.

UND

Dr. WILH. LEUBE,
Prof. der speciellen Pathologie und Director der medicinischen Klinik in Erlangen.

MIT 36 HOLZSCHNITTEN.

BERLIN 1882.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68


UNIVERSITY LIBRARY LEEDS

Herrn Rudolf Virchow

zur Feier seiner 25jährigen Lehrthätigkeit an der
Universität zu Berlin

als Zeichen vollster Verehrung und dauernder Dankbarkeit

gewidmet.

Vorrede.

Unter den Mitteln, welche dazu dienen, dem Arzte die Erkennung der Krankheiten und das Verständniss für pathologische Processe zu ermöglichen, nimmt die Untersuchung des Harns eine wichtige Stelle ein. Diese Thatsache ist seit langer Zeit anerkannt; volle Bedeutung für die Pathologie aber hat die Lehre vom Harn erst seit dem mächtigen Aufschwung der Chemie in unserem Jahrhundert gewonnen. Die Kenntniss der Harnanalyse ist heutzutage unabweisbares Bedürfniss für den Mediciner. Sie erleichtert dem Praktiker in vielen Fällen Diagnose und Prognose, ja in einzelnen Fällen hängt die richtige Beurtheilung derselben einzig und allein von der Untersuchung des Urins ab. Für den wissenschaftlichen Mediciner aber hat die Analyse des Harns eine weit höhere Bedeutung. Um diese in vollem Umfang zu verstehen, um die Wichtigkeit der Rolle, welche die Harnanalyse in der Pathologie spielt, richtig zu würdigen, muss der Mediciner sich nicht nur mit den zur Analyse des Harns nothwendigen Werkzeugen und ihrer Anwendung vertraut machen, sondern weiterhin auch die Wege kennen lernen, auf welchen wir zur Erforschung und Erklärung der chemischen Vorgänge im gesunden und kranken Organismus gelangen. Erst damit eröffnet sich der Einblick in die Gesetze des Stoffwechsels und erhält die Untersuchung des Urins höheren wissenschaftlichen Werth und Reiz, welcher demjenigen verschlossen bleibt, der sich um jene Fragen nicht kümmert, oder auf der Stufe der planlosen, beziehungsweise einseitigen, allgemeine Gesichtspunkte nicht berücksichtigenden Harnuntersuchung stehen bleibt.

Es ist unsere Absicht gewesen, mit dem vorliegenden Handbuch dem wissenschaftlichen Mediciner auf dem bezeichneten Wege eine Richtschnur zu geben und ihm die Schwierigkeiten im Fortschreiten thunlichst zu erleichtern. In diesem Sinne haben wir uns bemüht, das Wissenswerthe aus der Analyse des Harns und die damit zusammenhängenden, für die Physiologie und Pathologie in Betracht kommenden Fragen in möglichster Vollständigkeit zu erörtern und durch eigene Untersuchungen zu ergänzen. Die Abfassung eines solchen Werkes schien uns zeitgemäss, theils zum Zwecke der Orientirung in dem massenhaft aufgespeicherten Material, theils im Interesse der Anregung zu neuem Studium auf jenem interessanten Gebiete medicinischer Forschung. Jeder von uns beiden fühlte aber, dass hierzu eine Arbeitskraft und speciell die Erfahrung eines von uns beiden nicht ausreiche; so verbanden wir uns denn, als Vertreter der physiologischen Chemie einerseits, der klinischen Medicin andererseits, zu gemeinsamer Arbeit, und hegen die Hoffnung, dass unser Werk dadurch an Gründlichkeit gewonnen hat. Für den ersten Theil ist der Eine von uns (S.), für den zweiten der Andere (L.) verantwortlich.

Auf die Schilderung der analytischen Methoden ist besondere Sorgfalt verwendet. Es ist unsere Absicht gewesen, jedem mit den elementarsten Kenntnissen der analytischen Operationen Ausgerüsteten das Arbeiten nach dem Buch zu ermöglichen. Naturgemäss hat nicht bei allen Methoden die gleiche Breite der Beschreibung Platz finden können. Nur bei den in den ersten Abschnitten besprochenen Methoden, wie bei der Bestimmung der Acidität des Harns, der Bestimmung des Harnstoffs ist die Anfertigung der erforderlichen Lösungen, die Feststellung ihres Werthes etc. bis in die kleinsten Einzelheiten beschrieben, in den späteren Abschnitten musste hiervon abgesehen werden. Die analytischen Methoden sind in der Form beschrieben, welche augenblicklich als die beste gilt resp. sich bei Nachprüfungen als die beste herausgestellt hat. Die Einzelheiten weichen dementsprechend mitunter von den Angaben desjenigen Autors ab, von welchem die Methode ihren Namen führt. Von der Anführung eines jeden Verbesserungsvorschlages mit dem Namen des betreffenden Autors

glaubten wir absehen zu können. Aehnliches gilt auch von den Nachweisungsmethoden: auch hier haben wir eine Zersplitterung des Verfahrens in einzelne Modificationen, soweit es anging, vermieden.

Wir haben uns bemüht, den Antheil der einzelnen Autoren an der Entwicklung der speciellen Fragen, soweit dies mit der angestrebten Kürze zu vereinigen war, möglichst zu wahren und hoffen in dieser Beziehung nach allen Seiten hin Gerechtigkeit geübt zu haben. Bei dem sehr grossen Umfang der einschlägigen Literatur und dem ungleichen Werth der einzelnen Arbeiten war es unvermeidlich, dass die eine oder andere Abhandlung unberücksichtigt blieb; namentlich konnte die Literatur des laufenden Jahres in einzelnen Capiteln, nachdem dieselben bereits fertig gestellt waren, (so beispielsweise im Capitel „Albuminurie“ die unlängst erschienenen Arbeiten von Bamberger und Senator) nicht mehr mit benutzt werden. Wir bitten daher um gütige Nachsicht, wenn der eine oder andere Autor nicht angeführt ist. Wenn wir in der Abfassung der beiden Theile des Werkes nicht überall mit absoluter Strenge die Grenzen einhielten, vielmehr im physiologisch-chemischen Theil hier und da auf die Pathologie sich beziehende Bemerkungen eingeflochten sind, im klinischen Theil kurze Recapitulationen chemischer Fragen Platz gefunden haben, so ist dies nicht nur selbstverständlich, sondern, wie wir hoffen, dem Leser erwünscht. Die so gewonnenen Ausblicke und Rückblicke sind sicher nur dazu angethan, das Interesse an dem behandelten Gegenstand zu erhöhen und die Orientirung zu vervollständigen.

Schliesslich noch eine Bemerkung bezüglich der „heterogenen“ Substanzen. Es ist nicht möglich gewesen, in diesem Punkte Vollständigkeit anzustreben, nicht einmal bezüglich der Anführung aller beobachteten Substanzen, noch viel weniger bezüglich der Eigenschaften der neu entstandenen Körper; indessen hoffen wir, dass die Zusammenstellung nicht ohne Interesse sein wird.

Mit lebhafter Freude haben wir es begrüsst, dass Herr Prof. Virchow die Güte hatte, die Widmung des Werkes zu seinem Jubiläum im October laufenden Jahres anzunehmen. Wir haben Beide

von Herrn Prof. Virchow so reiche Anregung und soviel Förderung unserer Arbeiten empfangen, dass es nur ein geringes Zeichen der Erkenntlichkeit ist, wenn wir dem gefeierten Leiter des pathologischen Institutes, dem Meister deutscher Medicin, die Frucht unserer Thätigkeit in vollster Verehrung und Dankbarkeit darbringen.

Möge das Buch zu fleissiger Arbeit anregen und zahlreiche Freunde dem Forschungsgebiete zuführen, auf dem es entstanden ist!

Berlin, Erlangen im October 1881.

E. Salkowski. W. Leube.

Inhalt des ersten Theils.

Seite

Capitel I. Allgemeine Eigenschaften des Harns.

§ 1. Durchsichtigkeit, Sediment, saure und alkalische Harngährung . 1
§ 2. Die Harnmenge 7
§ 3. Das specifische Gewicht — Bestimmung des Trockenrückstandes 9
§ 4. Die Farbe des Harns 13
§ 5. Die Reaction des Harns. — Beschaffenheit alkalischen Harns. — Bestimmung der Acidität. — Geruch. — Temperatur. — Linksdrehung. — Thierharn 15

Capitel II. Die normalen chemischen Bestandtheile des Harns.

§ 6. Uebersicht über die Bestandtheile des Harns — Zusammenhang derselben mit dem Eiweiss 24
§ 7. Verhalten des Harns zu Reagentien. 28

I. Organische Bestandtheile.

§ 8. Harnstoff 29
1.—5. Vorkommen, Darstellung, Eigenschaften, Verbindungen, Verhalten zu Fällungsmitteln 29
6. Zersetzungen und Reactionen. 34
7. Nachweis 36
8. Bestimmung des Harnstoffs nach Liebig 37
" " " " Knop-Hüfner 51
" " " " Bunsen 52
Die directe Stickstoffbestimmung nach Schneider-Seegen 58
" " " " Voit 63
9. Abstammung und Bildung des Harnstoffs 64
10. Ausscheidungsgesetze 75
11. Grösse der täglichen Harnstoffausscheidung. 80
12. Abhängigkeit der Harnstoffausscheidung von experimentellen Eingriffen 83

§ 9. Harnsäure 87
Erkennung und Nachweis 92
Quantitative Bestimmung 94
Bildung im Organismus, Grösse der Ausscheidung 98
§ 10. Xanthinkörper 102
§ 11. Kreatinin, Kreatin. 107
§ 12. Oxalsäure 115
§ 13. Oxalursäure 120

		Seite
§ 14.	Flüchtige fette Säuren der Reihe $C_n H_{2n} O_2$	121
§ 15.	Glycerinphosphorsäure	122
§ 16.	Schwefelcyansäure	124
§ 16a.	Milchsäure	125
§ 17.	Hippursäure	126
	Benzoësäure	128
	Glycocoll	129
§ 18.	Phenolschwefelsäure	136
	Phenol, Eigenschaften	138
§ 19.	Kresolschwefelsäure	144
§ 20.	Die Aetherschwefelsäuren der Dioxybenzole	144
	Brenzcatechin	144
§ 21.	Aromatische Oxysäuren	146
	Paroxyphenylessigsäure	147
	Hydroparacumarsäure	148
§ 22.	Indican, Indoxylschwefelsaures Kali	148
	Indol	149
	Quantitative Bestimmung des Indicans	152
§ 23.	Skatoxylschwefelsäure	155
§ 24.	Kynurensäure	155
§ 25.	Urobilin	156
§ 26.	Die schwefelhaltigen organischen Substanzen	160
§ 27.	Pepsin — Linksdrehende Substanz — Kryptophansäure — Urochrom — Uromelanin — Extractivstoffe	163
II.	Unorganische Bestandtheile.	
§ 28.	Allgemeines über die Aschenbestandtheile	164
	Wirkung des Salzmangels	165
	Quantitative Bestimmung der Asche	167
§ 29.	Salzsäure	167
	Quantitative Bestimmung der Chloride	168
§ 30.	Schwefelsäure	174
	Quantitative Bestimmung	175
§ 31.	Phosphorsäure	182
	Quantitative Bestimmung	183
	Relative Phosphorsäureausscheidung	186
§ 32.	Natrium	186
§ 33.	Kalium	187
§ 34.	Calcium	190
§ 35.	Magnesium	193
§ 36.	Ammonium	195
§ 37.	Eisen	199
§ 38.	Salpetersaure und salpetrigsaure Salze	201
§ 39.	Wasserstoffsuperoxyd — Gase	202
Capitel III.	**Abnorme Harnbestandtheile.**	
§ 40.	Albuminsubstanzen. — Serumalbumin. — Serumglobulin. — Quantitative Bestimmung	204

Seite
§ 41. Hemialbumose, Propepton 211
§ 42. Pepton 213
§ 43. Mucin, Béchamp's Nephrozymase 217
§ 44. Traubenzucker, Harnzucker, Dextrose 218
1.—3. Vorkommen, Darstellung, Eigenschaften 218
4. Nachweis 221
5. Quantitative Bestimmung
1) durch Polarisation 225
2) durch Titriren nach Fehling 230
§ 45. Milchzucker 237
§ 46. Inosit 237
§ 47. Dextrin 239
§ 48. Gallensäuren 239
§ 49. Gallenfarbstoffe 243
§ 50. Blutfarbstoff und Umwandlungsproducte 246
§ 51. Anderweitige abnorme Farbstoffe 251
§ 52. Leucin 252
§ 53. Tyrosin 254
§ 54. Oxymandelsäure 255
§ 55. Allantoin 255
§ 56. Fett, Lecithin, Cholesterin 257
§ 57. Aceton. — Alkohol 259
§ 58. Acetessigäther, Aethyldiacetsäure 260
§ 59. Baumstark's Körper 261
§ 60. Urocaninsäure 261
§ 61. Schwefelwasserstoff 261

Capitel IV. Unorganisirte Sedimente.
Harnsaure Salze 262
Harnsäure — Harnsaures Ammoniak — Oxalsaurer Kalk — phosphorsaurer Kalk 263
Phosphorsaure Ammonmagnesia — Phosphorsaure Magnesia — Kohlensaurer Kalk — Schwefelsaurer Kalk 264
Tyrosin — Cystin 265

Capitel V. Zufällige Harnbestandtheile.
Uebergang unorganischer Stoffe in den Harn 267
" organischer Stoffe der Fettreihe in den Harn 268
Verhalten aromatischer Verbindungen 270
Nachweis heterogener Harnbestandtheile 274
Anhang I. Untersuchung von Harnsteinen 280
" II. Das Messen von Flüssigkeiten 283
" III. Herstellung der Reagentien 288
" IV. Reductionsfactoren zur Berechnung der Analysen . . . 289

Inhalt des zweiten Theils.

Seite

Einleitung und Abriss der Geschichte der Urinkunde 293

Allgemeiner Theil.

Capitel I. Physiologie und Pathologie der Absonderung des Harns 305
I. Physiologie der Absonderung des Harns in den Nieren 305
II. Pathologie der Absonderung des Harns 314
Polyurie 316
Oligurie, Anurie 320
Urämie 323

Capitel II. Pathologisches Verhalten der physikalischen Eigenschaften des Harns 329

Capitel III. Pathologisches Verhalten der normalen chemischen Bestandtheile des Harns 333
Harnstoff, Harnsäure etc. 333
Anorganische Bestandtheile 337
Aromatische Producte des Fäulnissprocesses
Derivate des Indols und Skatols, Harnindican 341
des Phenols 343
Milchsäure 345

Capitel IV. Auftreten abnormer Bestandtheile im Urin 348
I. Albuminurie 348
II. Hämaturie, Hämoglobinurie 372
III. Meliturie 379
IV. Cholurie 397
V. Chylurie 405
VI. Lipurie 408
VII. Hydrothionurie 411

Capitel V. Die Sedimente des Urins 412
Nicht organisirte Sedimente 413
I. Harnsäure, harnsaure Diathese 413
II. Oxalsäure, Oxalurie 419
III. Cystin, Cystinurie 423
IV. Xanthin 426

Seite

V. Leucin und Tyrosin 427
VI. Hippursäure 430
VII. Gypskrystalle 435
VIII. Kalksedimente 438
IX. Ammoniaksalze 439
X. Magnesiasedimente 440

Organisirte Sedimente 441
I. Harncylinder 441
II. Epithelien, Schleim, Eiter etc. 447
III. Spermatozoën, Pilze 450

Capitel VI. Einwirkung allgemeiner pathologischer Zustände auf die Beschaffenheit des Harns 455
I. Die Veränderungen des Harns im Fieber 455
II. Einfluss des Blutdrucks und seiner Aenderungen auf die Beschaffenheit des Harns 468
III. Einfluss der Dyspnoë auf das Verhalten des Harns 469

Specieller Theil.

Capitel VII. Verhalten des Harns in den Krankheiten der Circulationsorgane 474
Capitel VIII. Verhalten des Harns in den Krankheiten der Respirationsorgane 478
Capitel IX. Verhalten des Harns in den Krankheiten des chylopoëtischen Apparates 484
Capitel X. Verhalten des Harns in den Krankheiten der Harnorgane . . 494
Capitel XI. Verhalten des Harns in den Krankheiten des Nervensystems . 508
Capitel XII. Verhalten des Harns in den Krankheiten der Haut 518
Capitel XIII. Verhalten des Harns in den constitutionellen Krankheiten . . 521
Capitel XIV. Verhalten des Harns in den Infectionskrankheiten 537

Alphabetisches Verzeichniss der Abbildungen.

Ablesepapier 287
Ammoniakapparat................ 196
Apparat zur Bestimmung des Harnstoffs nach Hüfner 52
— zur Bestimmung der Kohlensäure 235
— zur Stickstoffbestimmung nach Schneider-Seegen 59
Bacterien.................... 3, 452
Benzoësäure..................... 128
Blasenepithelien 450
Blutkörperchen, rothe 444
Bürette 285
Cystinkrystalle 426
Eiterkörperchen.................. 450
Gährungspilze 2
Gährungsröhrchen................ 223
Gypskrystalle 435
Hämoglobinmassen, amorphe...... 378
Halbschattenapparat............. 228
Harncylinder, epitheliale, hyaline etc. 444
Harnsäure 2, 90
Harnsaures Ammoniak 3
Harnsaure Salze 2
Harnstoff, salpetersaurer......... 32
Hämin 249
Hippursäure 128
Hüfner'scher Apparat zur Harnstoff-Bestimmung 52
Kohlensaurer Kalk 264
Kreatininchlorzink 109
Leucin................... 253, 428
Literkolben 285
Messpipette 285
Methämoglobinstreifen, spectroscopische 247, 376
Micrococcen 452
Nierenbeckenepithelien........... 450
Nierenepithelien 444
Oxalsaurer Kalk 2
Phosphorsaure Ammonmagnesia ... 3
Phosphorsaurer Kalk 264
Picnometer 12
Plattenepithel 1
Polarisationsapparat nach Soleil-Ventzke 226
— nach Laurent.............. 228
Röhre zum Quecksilbernachweis... 277
Salpetersaurer Harnstoff 32
Sarcine des Harns 452
Schleimkörperchen 1, 452
Spectralapparat................. 251
Spectraltafel 247
Spermatozoën 450
Tripelphosphat 3
Tyrosin 253, 428
Uhrgläser mit Klemme 94
Ureterenepithel................. 450
Urethralepithel 450
Uringefäss aus dem XIII. Jahrhdrt. 298
Urometer 10
Vaginalepithel.................. 450
Xanthinkrystalle................ 426

Erster Theil.

DIE

CHEMIE UND PHYSIOLOGIE DES HARNS.

Capitel I.

Allgemeine Eigenschaften des Harns.

§ 1. Farbe, Durchsichtigkeit, Harngährung.

Der Harn gesunder Menschen ist unmittelbar nach der Entleerung anscheinend völlig klar. Lässt man ihn indessen stehen, so bildet sich ein leichtes Wölkchen darin, oft in der Form eines rundlichen Ballens, der sich allmälig zu Boden senkt. Man bezeichnet diese Ausscheidung in der Regel als Blasenschleim, doch ist die Menge derselben in normalem Harn stets so gering, dass man über die chemische Natur dieser Substanz nichts Bestimmtes aussagen kann. Ohne Zweifel indessen sind diese Spuren von Schleim schon bei der Entleerung im Harn vorhanden, bilden sich nicht etwa durch eine Art von Gerinnung; nur die feine Vertheilung im Harn gleich nach der Entleerung hindert die Erkennung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in diesem Wölkchen vereinzelte, rundliche granulirte Zellen vom Habitus der weissen Blutkörperchen, jedoch grösser, wie diese, „Schleimkörperchen“, sowie hier und da Plattenepithelien aus der Blase, Urethra u. s. w. Dieses sind die einzigen geformten Bestandtheile, welche in normalem Harn vorkommen, alle anderen sind pathologisch, Zeichen krankhafter Vorgänge in den Harnorganen oder, sehr selten, auch Folgen allgemeiner Stoffwechselstörungen.

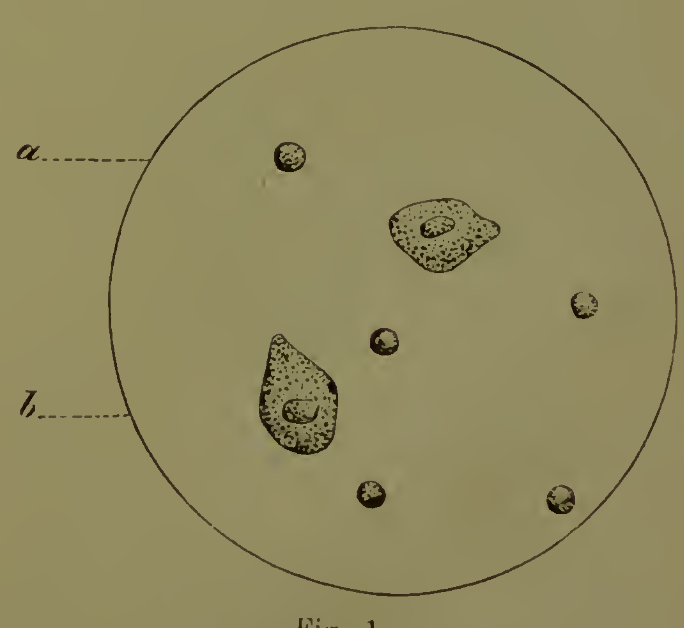


Fig. 1.
a Schleimkörperchen. b Plattenepithel.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Wölkchens führt man am besten so aus, dass man eine Pipette, die obere Oeffnung mit dem Finger verschliessend, in den Harn einsenkt, bis ihre Spitze das Niveau des Wölkchens erreicht, alsdann den Verschluss der Pipette oben ein wenig lüftet. Durch den Druck der Flüssigkeit steigt das Schleimwölkchen in die Pipette hinein. Man zieht die wieder geschlossene Pipette aus dem Harn heraus und lässt auf einem Objectträger austropfen. In derselben Weise können die Harnsedimente überhaupt untersucht werden.

Hat der Harn etwa 24 Stunden gestanden, so sieht man sehr häufig in dem Schleimwölkchen einzelne bräunliche Körnchen, die sich mikroskopisch als Harnsäurekrystalle erweisen. Die so ausgeschiedene Harnsäure zeigt in der Regel die sogenannte Wetzsteinform (vgl. die beistehende Abbildung).

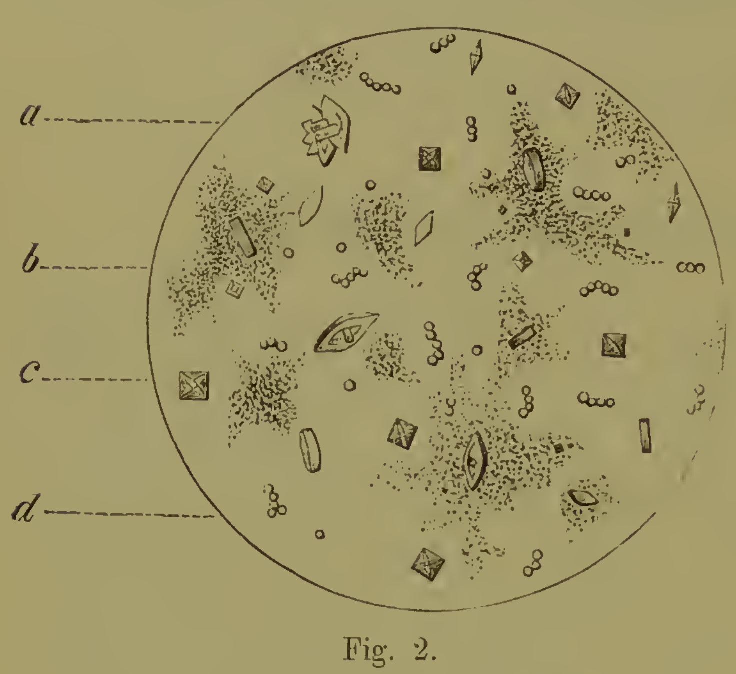


Fig. 2.

a Gruppe von Harnsäurekrystallen. b Amorphe harnsaure Salze. c Oxalsaurer Kalk. d Gährungspilze.

Lässt man den Harn nicht bei Zimmertemperatur stehen, sondern in einem sehr kühlen Raume oder bei 0°, so tritt in der Regel eine ganz andere Erscheinung ein: der Harn wird nämlich seiner ganzen Menge nach trüb. Diese Trübung beruht auf der Ausscheidung von sauren harnsauren Salzen, welche in kaltem Wasser sehr viel weniger löslich sind, als in warmen. Ist der Gehalt des Harns daran sehr erheblich, so genügt schon die Abkühlung von der Bluttemperatur bei der Entleerung auf die Zimmertemperatur, um diese Abscheidung herbeizuführen. Lässt man den Harn längere Zeit stehen, so scheidet sich die Trübung allmälig in Form eines Niederschlages „Sediment“ ab und der darüber stehende Harn erscheint nun wieder klar. — Mikroskopisch untersucht zeigt sich das saure harnsaure Natron ganz amorph: in Form feinster Pünktchen oder kleiner Körnchen (s. Fig. 2).

Ob eine Trübung, die man bei einem sauer reagirenden Harn findet, auf der Ausscheidung harnsaurer Salze beruht, erfährt man leicht, indem man eine Probe im Reagensglas gelinde, nicht bis zum Sieden erwärmt: wird der Harn klar, so bestand die Trübung aus harnsauren Salzen.

Normaler Harn, der in ein sehr sorgfältig gereinigtes Gefäss, Becherglas, hinein entleert ist, behält, wenn er offen stehen bleibt, oft Tage lang seine klare Beschaffenheit und die normale saure Reaction. Untersucht man den Grad der Acidität genauer, so findet man oft, dass die saure Reaction abnimmt, was davon abhängt, dass

ein Theil der Harnsäure ausfällt, also für die Reaction des Harns nicht mehr in Betracht kommt (Voit und Fr. Hofmann).

Saure Harngährung.

Diese Abnahme der sauren Reaction ist indessen nicht immer zu constatiren, es scheint sich vielmehr mitunter auch Säure zu bilden. Scherer leitet die Säurebildung von der Lebensthätigkeit bestimmter Gährungspilze ab, die sich im Harn ansiedeln. In der That findet man in Harn, der mehrere Tage gestanden, nicht selten Pilze, welche grosse Aehnlichkeit mit Hefezellen haben.

Nach Röhman[1]) existirt eine saure Harngährung im Sinne von Scherer nicht. Ganz abgesehen von den Fällen, in denen der Harn von Anfang an alkalisch reagirt, zeige der saure Harn nur ausnahmsweise eine Zunahme seiner Acidität. Dieselbe ist dann ein mehr zufälliges Ereigniss, bedingt durch das Vorkommen von Substanzen, welche gährungsfähig sind und bei dieser Gährung Säure bilden, wie Alkohol, Zucker und ähnliche. — Gewöhnlich bleibt die anfangs vorhandene Säuremenge ebenso, wie die Menge des Ammoniaks kürzere oder längere Zeit unverändert, dann nimmt sie ab, das Ammoniak zu: die Reaction wird neutral, dann alkalisch.

Ammoniakalische Gährung.

Stets erleidet der Harn, wenn er offen steht, nach längerer oder kürzerer Zeit tiefgreifende Veränderungen, die für uns deswegen von besonderem Interesse sind, weil sie unter bestimmten Verhältnissen schon in der Blase eintreten können.

Der bis dahin klare Harn trübt sich mehr und mehr, die Reaction wird alkalisch, der fleischbrühartige Geruch des frischen Harns macht einem äusserst penetranten „urinösen" Geruch Platz. Dieses ist die alkalische Harngährung. — Untersucht man den Harn mikroskopisch, so fällt vor Allem die Anwesenheit massenhafter Bacterien auf, welche niemals in einem solchen gährenden Harn fehlen. Die Bacterien führen den Harnstoff des Harns in kohlensaures Ammoniak über. Das kohlensaure Ammoniak bewirkt die

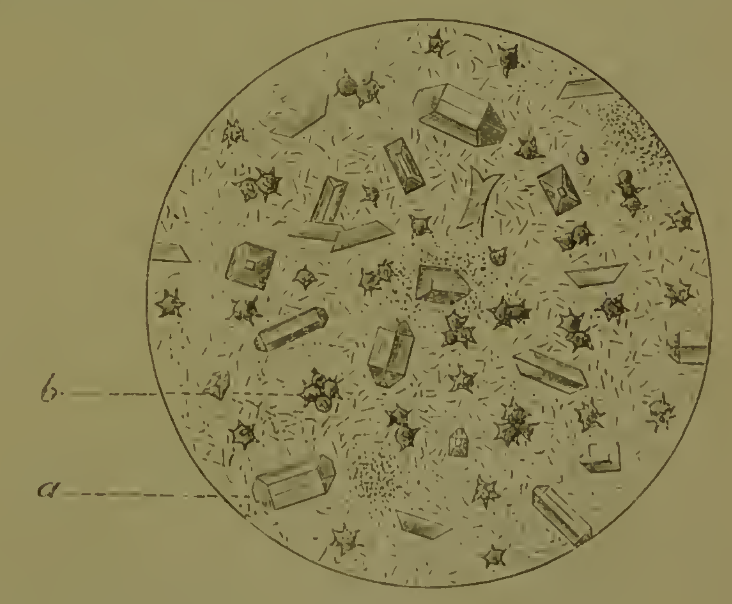


Fig 3.
a Phosphorsaure Ammonmagnesia. b Harnsaures Ammoniak. — Bacterien.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. V., S. 94.

stark alkalische Reaction des Harns und diese wiederum hat noch weitere Consequenzen, nämlich die Ausscheidung von Verbindungen, welche in dem Harn vermöge seiner sauren Reaction gelöst waren: phosphors. Ammonmagnesia, sogenanntes Tripelphosphat $MgNH_4PO_4 + 6H_2O$, grosse glänzende Krystalle, „Sargdeckelform", und phosphorsaurer Kalk $Ca_3P_2O_8$, amorph. Später scheidet sich auch harnsaures Ammoniak $C_5H_2(NH_4)_2N_4O_3$ in Knollen aus, die häufig mit spiessigen Nadeln besetzt sind, „Stechapfelformen". Die Verbindungen werden später an den betreffenden Stellen genauer besprochen werden.

Nur auf Grund des Gesammtbildes darf man das Bestehen alkalischer Harngährung annehmen; jede einzelne der Erscheinungen kann unter Umständen vorkommen, ohne dass man zu der Annahme alkalischer Harngährung berechtigt ist. Bacterien finden sich vereinzelt oft auch in saurem Harn; treten sie massenhaft auf, so bedeuten sie stets den Beginn der Harngährung. Der Harn kann ferner alkalisch entleert werden in Folge der Medication oder aus anderen Ursachen und ganz gewöhnlich scheiden sich in solchem Harn Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia und auch phosphorsaurer Kalk aus. Diese sind also an sich nicht beweisend für alkalische Harngährung, beweisend ist vielmehr nur die Bildung von kohlensaurem Ammoniak und die reichliche Bacterienentwicklung und äusserlich besonders characteristisch, wenn auch bisher in seinen Ursachen nicht bekannt, ist der eigenthümliche, urinöse Geruch, der nicht mit dem des kohlensauren Ammon zu verwechseln ist. Ob die alkalische Reaction von fixen Alkalien abhängt oder von kohlensaurem Ammon, erkennt man leicht, indem man das Uringlas zudeckt und mittelst des Deckels einen Streifen empfindliches rothes Lacmuspapier festklemmt, sodass es frei in den Luftraum hineinragt: hängt die Reaction von kohlensaurem Ammon ab, so färbt sich das Papier blau, im andern Fall dagegen nur beim Eintauchen in die Flüssigkeit.

Abhängigkeit der Gährung von Bacterien.

Die alkalische Gährung hängt von den Bacterien ab, deren Keime aus der Umgebung in den Harn gelangen; sie wird also durch ein Agens von aussen her erregt. Der Harn als solcher trägt die Bedingungen für Zersetzungen nicht in sich.

Dieses lässt sich auf doppelte Weise zeigen. Oeffnet man bei einem eben getödteten Hunde die Bauchhöhle und legt um den Blasenhals eine feste Ligatur, schneidet alsdann die Blase vollständig heraus und hängt sie frei auf, so zersetzt sich der Harn in der Blase nicht; er concentrirt sich vielmehr allmälig durch Verdunstung von Wasser an der Oberfläche der Blase. Man kann die Blase selbst in faulende Mischungen eintauchen, ohne dass eine Zersetzung des Harns erfolgt, doch tritt dieselbe sofort ein, sobald man die Blasenwand in ihrer ganzen Dicke durchbohrt und den Bacterien Zutritt zum Harn ge-

stattet (Cazeneuve und Livon)[1]). Auch der bereits entleerte Harn lässt sich beliebig lange ohne Zersetzung aufbewahren, wenn man die Keime, welche etwa schon hineingefallen sind, zerstört und das Hineingelangen von weiteren Keimen verhindert. Dieses geschieht, indem man den Harn einige Zeit in einem Kölbchen kocht, dessen Hals dünn ausgezogen ist und während des Kochens zuschmilzt (Pasteur). Doch ist das Zuschmelzen nicht einmal unbedingt erforderlich, es genügt auch, wenn man den Harn in einem gewöhnlichen Kölbchen 15 Minuten lang kocht, dann schnell mit Watte fest verstopft, die zweckmässig vorher in einem „Trockenschrank" auf 150° erhitzt war und mit Siegellack vollends verschliesst. Ist der Wattepfropf ausreichend lang und fest, so kann selbst der Verschluss mit Siegellack entbehrt werden; es dringt dann zwar Luft in den Kolben nach, allein dieselbe wird durch die Watte gewissermassen filtrirt, ihrer Keime beraubt.

Die Bacterien haben die Eigenschaft, sich in den ihren Lebensbedingungen entsprechenden Medien rapid zu entwickeln. Wird Harn in ein Gefäss entleert, in welchem sich noch Reste von faulendem Harn befinden, so wird er gewissermassen inficirt und die Zersetzung erfolgt mit ausserordentlicher Schnelligkeit. Die Gefässe, die zum Aufsammeln des Harns dienen, müssen daher sehr sorgfältig gereinigt werden, am einfachsten mit heissem Wasser. Von Holzdeckeln für die Uringefässe ist abzurathen, sie sind eine sehr häufige Quelle der Fäulnissbacterien und lassen sich garnicht genügend reinigen.

Wir kennen noch einige Bedingungen, welche den Eintritt der ammoniakalischen Gährung befördern resp. verzögern. Als beförderndes Moment ist zunächst die Aussentemperatur zu nennen; im Sommer neigen die Harne viel mehr zu Gährung, wie im Winter. Dünne Harne, die arm sind an festen Bestandtheilen, gähren ferner leichter, wie concentrirte, eine Thatsache, die sich auch durch Verdünnen von concentrirtem Harn leicht erweisen lässt; endlich ist auch der Grad der sauren Reaction von Einfluss: je stärker sie ist, desto besser hält sich ceteris paribus der Harn. Ganz besonders grosse Neigung zu Gährung zeigen die Urine, die Blut, Schleim, Eiter etc. enthalten.

Was die Aufbewahrung des Harns von Kranken betrifft, so halten sich in gut gereinigten Gefässen die Harne meistens 24 Stunden lang frisch. Handelt es sich darum, mit Sicherheit alle Zersetzung auszuschliessen, so ist es bei Weitem das Beste, die einzelnen entleerten Harnportionen in eine Glasstöpselflasche zu giessen und diese in Eis aufzubewahren. Man hat auch allerlei antiseptische Mittel empfohlen, namentlich Salicylsäure, Thymol, Phenol, allein die Anwendung derselben hat den Nachtheil, dass dadurch der weiteren Untersuchung Schwierigkeiten und Störungen erwachsen, die sich garnicht immer von vornherein übersehen lassen. Will man ein antiseptisches Mittel anwenden, so muss man sich erst jedesmal genau überlegen, ob dasselbe nicht bei der Untersuchung abnorme Erscheinungen her-

[1]) Compt. rend. Bd. 84. No. 12.

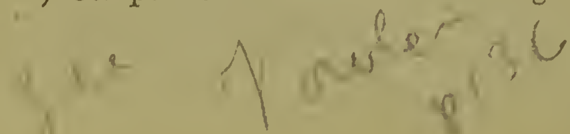
vorrufen oder sie selbst ganz vereiteln kann. Am besten ist noch der Zusatz von unorganischen Säuren, z. B. Salzsäure in mässiger Quantität, sodass der Harn stark saure Reaction annimmt.

Die ammoniakalische Harngährung kann nun auch schon in der Blase stattfinden. Diese Erscheinung ist erklärlich, wo Catheter in die Blase eingeführt wurden, welche Keime übertragen haben, doch scheinen auch Fälle vorzukommen, in denen sich diese Ursache mit Sicherheit ausschliessen lässt, namentlich bei Blasenlähmung. Es ist denkbar, dass unter besonderen Umständen die Bacterien oder ihre Keime durch die Harnröhre wandern, vielleicht in Folge einer etwas grösseren Harnmenge, die in der Harnröhre verbleibt. Es ist auch daran zu denken, dass Bacterien, die im Darmkanal unzweifelhaft stets vorhanden, in die Blutbahn gelangen und durch die Nieren ausgeschieden werden. Vielleicht ist dieses sogar ein normaler Vorgang, der aber nur dann eine ammoniakalische Gährung zur Folge hat, wenn die Bedingungen für diese besonders günstig sind (vgl. hierüber den II. Theil).

Da die ammoniakalische Harngährung innerhalb der Blase keine gleichgültige Erscheinung ist, so muss man in jedem Falle feststellen, ob der Harn in der That schon gährend entleert wird oder die Gährung nur sehr schnell ausserhalb des Körpers eintritt (dieses kann leicht der Fall sein, indem der entleerte Harn von Resten, die an dem Präputium etc. besonders bei Gelähmten hängen bleiben, inficirt wird); man muss also den Harn unmittelbar nach der Entleerung untersuchen.

In neuerer Zeit hat Musculus[1]) gezeigt, dass sich das Ferment, welches die alkalische Harngährung bewirkt, also Harnstoff in kohlensaures Ammoniak überführt, von den Bacterien abtrennen lässt. Zur Darstellung dieses löslichen Harnstofffermentes schreibt Musculus vor, in ammoniakalischer Gährung befindlichen, namentlich schleimhaltigen Harn mit viel Alkohol zu fällen, die Fällung auf dem Filter mit Alkohol zu waschen und trocknen. Zieht man den getrockneten und gepulverten Rückstand mit Wasser aus und filtrirt, so erhält man eine Flüssigkeit, welche Harnstoff in kohlensaures Ammoniak überführt. Dieses Ferment wird aber von den Bacterien gebildet, diese sind also in letzter Instanz doch immer die Ursache der Zersetzung. — Andere stickstoffhaltige Substanzen des Thierkörpers unterliegen der Einwirkung des Fermentes nicht. Musculus empfiehlt daher dasselbe direct zur Erkennung kleiner Mengen von Harnstoff. Nimmt eine neutrale Flüssigkeit nach Zumischung der gleichfalls neutralen Fermentlösung alkalische Reaction an, so kann man daraus auf die Gegenwart von Harnstoff in der Lösung schliessen. Man kann sich auch ein Fermentpapier als Reagens auf Harnstoff darstellen, indem man das Filtrirpapier, welches zur Filtration von ammoniakalisch gährendem Harn von Blasencatarrh gedient hatte, nach dem Auswaschen und

[1]) Compt. rend. Bd. 78. — Pflüger's Arch. Bd. 12, S. 214.



Trocknen in Curcumatinctur (1 Th. Curcumawurzel, 6 Th. schwachen Weingeist) eintaucht und trocknet. Solches Papier färbt sich, in Harnstofflösung von sehr geringer Concentration getaucht, nach einigen Minuten braun.

§ 2. Die Harnmenge.

Erwachsene gesunde Individuen entleeren in 24 Stunden durchschnittlich 1500 bis 1700 Cub.-Ctm. Harn, doch wechselt die Harnmenge naturgemäss mit den Lebensgewohnheiten: bei reichlicherem Trinken wird ceteris paribus etwas mehr, bei geringerer Flüssigkeitsaufnahme etwas weniger Harn entleert. Aber auch bei demselben Individuum und derselben Menge aufgenommener Flüssigkeit kann die Harnmenge wechseln. Sie sinkt bei hoher Sommertemperatur in Folge der stärkeren Wasserabgabe durch Haut und Lungen und sie kann eine weitere Verminderung erfahren durch starkes Schwitzen. Von ganz bedeutendem Einfluss sind reichliche Darmentleerungen: bei intensiver Enteritis kann die Wasserausscheidung auf der Innenfläche des Darms so sehr steigen, dass die Harnausscheidung vollständig stockt; dies kommt z. B. bei der Cholera asiatica vor. Ebenso muss natürlich ein schneller Erguss in seröse Höhlen eine Verminderung der Harnmenge herbeiführen.

Ueber den Einfluss experimenteller Eingriffe auf die Harnmenge vgl. den zweiten Theil.

In allen Fällen von Vermehrung der Harnmenge handelt es sich ganz vorwiegend nur um eine Vermehrung des **Harnwassers**, wenn auch ein vermehrter Wasserstrom eine gewisse Menge von Salzen aus dem Blute mitreisst. Der in vermehrter Menge ausgeschiedene Harn ist entsprechend dünner, der verminderte Harn entsprechend concentrirter. Es handelt sich also bei der vermehrten Harnausscheidung nicht um vermehrte specifische Leistung der Drüse, es werden nicht specifische Drüsensecrete in vermehrter Menge geliefert, sondern nur um eine gesteigerte Filtration resp. Transsudation und es zeigt sich auch hierbei, dass die Niere im Wesentlichen ein Excretionsorgan ist.

Was die **Vertheilung der Harnauscheidung über die einzelnen Tageszeiten** betrifft, so bedingen die Lebensgewohnheiten die allergrössten Schwankungen, sodass sich hierüber nichts allgemein Gültiges sagen lässt. Während des nächtlichen Schlafes ist nach **Quincke**[1]) die Harnsecretion sehr vermindert, und dann in den ersten Morgenstunden nach dem Erwachen reichlich und entsprechend dünn. Vorübergehend kann die Harnausscheidung steigen und zwar sehr erheblich durch reichliche Aufnahme von Wasser, resp. wässrigen Getränken: „Urina potus“. Nach den Versuchen von F. A. **Falck**[2]) wird bei grösseren Dosen fast die Gesammtmenge des in den Magen eingeführten Wassers im Harn ausgeschieden. Das Ansteigen der

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 7, S. 115.

[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 12, S. 405.

Harnsecretion „die Harnfluth“ tritt etwa eine Stunde nach der Aufnahme von Wasser in den Magen ein, fast ebenso schnell, wie nach directer Einspritzung in die Venen und ist am Ende der sechsten Stunde nach der Einspritzung im Wesentlichen beendigt.

Die meisten Getränke, Bier, Wein, Kaffee wirken noch in einem gewissen Sinne diuretisch. So beobachtet man häufig, dass nach reichlicherem Biergenuss Abends die Harnausscheidung des nächsten Vormittags weit geringer ist, wie sonst. Es wird also nach Steigerung der Harnausscheidung durch Getränke in einer darauffolgenden Periode nicht die dieser zugehörige Harnmenge ausgeschieden, sondern weniger; offenbar, weil in Folge des reichlichen Getränkes die Steigerung der Wasserausscheidung grösser ist, als das Plus des im Getränk eingeführten Wassers.

Abgesehen von der reichlichen Zufuhr von Wasser oder wässrigen Getränken kommt eine plötzliche Steigerung der Harnsecretion noch vor unter psychischen Einflüssen, namentlich bei Angstgefühl; hierher gehört die „Urina spastica“ der Hysterischen, ein fast ungefärbter, sehr dünner Harn.

Die Aufsammlung der 24stündigen Harnmenge erfordert, wenn sie genau sein soll, einige Sorgfalt, die nicht umsonst angewendet ist; ist doch die genaue Sammlung des Harns die Basis für alle Stoffwechseluntersuchungen und die sorgfältigste Harnstoffbestimmung umsonst gemacht, wenn die 24stündige Harnmenge nicht feststeht. Zunächst ist darauf zu achten, dass unmittelbar vor Beginn der Periode die Harnblase möglichst vollständig entleert wird. Bei Kranken ist dieses nicht immer durchführbar und man wird schon aus diesem Grunde sich immer auf Unregelmässigkeiten in der Ausscheidung des Harnstoffs etc. von einem Tage auf den andern gefasst machen müssen. Ganz besonders ist noch darauf zu achten, dass vor dem Stuhlgang die Blase entleert wird; schärft man dieses den Kranken nicht ein, so gehen ganz unberechenbare Quantitäten Harn verloren, da eine willkürliche Zurückhaltung des Harns während der Defäcation kaum möglich ist. Männliche Kranke können auch den Urin während der Defäcation in ein besonderes Glas entleeren, bei Weibern ist dieses nicht durchführbar.

Die Bestimmung der Harnmenge geschieht der Bequemlichkeit wegen nicht dem Gewicht nach, sondern dem Volumen nach. Zur Bestimmung des Volumens dienen Cylinder von etwa 2 L. Inhalt, die in je 10 Cub.-Ctm. eingetheilt sind. Für klinische Zwecke reichen meistens solche aus, die in je 25 oder 50 Cub.-Ctm. eingetheilt sind. Das Volumen zwischen je zwei Theilstrichen schätzt man oder man misst das über die runde Zahl überschiessende in einem besonderen kleineren Messcylinder, der 100 Cub.-Ctm. fasst und in einzelne Cub.-Ctm. eingetheilt ist. Auf die äussere Temperatur braucht man bei diesen Bestimmungen nicht Rücksicht zu nehmen, dagegen ist es allerdings gut, darauf zu achten, dass die Temperatur des Harns, bei der das Gesammtvolumen bestimmt wird, nicht allzusehr von derjenigen abweicht, bei welcher die aliquoten Theile abgemessen werden, die zu quantitativen Bestimmungen dienen. Man rechnet bei allen quantita-

tiven Bestimmungen im Harn von einem Theil, einem abgemessenen Volumen, auf das Ganze; die Rechnung ist natürlich streng genommen, nur zulässig, wenn die Temperatur des Harns sich nicht geändert; nur dann repräsentiren beispielsweise 50 Cub.-Ctm. wirklich den 24. Theil von 1200 Cub.-Ctm.

Beabsichtigt man einzelne Bestandtheile des Harns quantitativ zu bestimmen, so empfiehlt es sich sehr, nachdem man die Harnmenge und das spec. Gewicht ermittelt hat, den Harn durch Wasserzusatz auf eine runde Zahl von Cub.-Ctm. zu bringen, also z. B. wenn das Volum 1735 betrug auf 1800; wenn es 1220 Cub.-Ctm. war, auf 1300. Die Berechnungen werden dadurch ausserordentlich vereinfacht. Freilich beraubt man sich dadurch der Möglichkeit, für die absolute Menge der Harnbestandtheile in Grm. 2. oder gar 3. Decimalen anführen zu können; es liegt aber auf der Hand, dass diese Exactheit nur eine scheinbare ist.

§ 3. Das specifische Gewicht.

Das Gewicht des Wassers gleich 1000 gesetzt, beträgt das Gewicht des Harns bei der erwähnten Harnmenge von 1500 bis 1700 Cub.-Ctm. etwa 1020 bis 1017. Bei der grossen Leichtigkeit, mit der Wasser als solches oder in Form wässriger Getränke genossen, in den Harn übergeht, hängt begreiflicher Weise das spec. Gewicht in höchstem Grade von der Harnmenge ab und kann das specifische Gewicht einzelner nach starker Wasseraufnahme entleerter Harnportionen ganz ausserordentlich, etwa bis auf 1002 sinken.

Der Umstand, dass das spec. Gewicht so ausserordentlich von der Harnmenge abhängt, macht es, wenn man beurtheilen will, ob ein spec. Gewicht sich innerhalb der normalen Grenzen bewegt, nothwendig, die beobachtete Harnmenge auf eine für allemal als Norm angenommene als z. B. 1500 Cub.-Ctm. zu reduciren. Hätten wir z. B. eine 24stündige Harnmenge von 1900 Cub.-Ctm. und dabei ein spec. Gewicht von 1013 und wollten wissen, ob dieses über oder unter der Norm ist, so würde man dieses erfahren nach der Formel

$$\frac{1900 \,.\, 13}{1500} = 1016{,}5.$$

d. h. das spec. Gewicht dieses Harns ist niedriger als der Norm entspricht.

Das specifische Gewicht ist natürlich um so höher, je mehr feste Substanzen der Harn enthält und das ist auch der Gedanke, der dem Vergleich von Urinen bezüglich ihrer specifischen Gewichte zu Grunde liegt: man betrachtet dasselbe als Ausdruck der Summe der festen Substanzen, indessen ist die Proportionalität keine ganz directe, da die verschiedenen im Harn vorkommenden Substanzen ein sehr verschiedenes spec. Gewicht haben. So beträgt das spec. Gewicht des Kochsalzes 2,15, das des Harnstoffs dagegen nur 1,35, eine

Zunahme des Harnstoffs bewirkt also keine so starke Steigerung des spec. Gewichtes wie eine gleiche Zunahme von Kochsalz.

Bei normalem Harn erhält man nach Haeser und Neubauer mit ziemlicher Genauigkeit die feste Substanz des Harns, wenn man die beiden letzten Zahlen des spec. Gewichts mit 2,33 multiplicirt. Ein Harn von spec. Gewicht 1017 würde also 17 × 2,33 = 39,61 grm. feste Substanz in 1000 Th. enthalten; wenn die tägliche Harnmenge etwa 1700 Cub.-Ctm. beträgt, so würde pro Tag 66,33 grm. feste Substanz ausgeschieden werden. Will man wissen, ob die Ausscheidung der festen Stoffe an einem Tage grösser ist, wie am vorhergehenden, so liegt es auf der Hand, dass man sich die Multiplication beider Zahlen mit 2,33 ersparen kann, da hierdurch in dem Verhältniss der Zahlen zu einander gar nichts geändert wird. Ist z. B. an einem Tage entleert 1300 Cub.-Ctm. mit spec. 1020, am nächstfolgenden 1600 mit spec. Gew. 1017, so verhält sich die Menge der festen Substanzen an den beiden Tagen, wie 13 × 20 : 16 × 17, das ist wie 26 : 27,2; doch ist, wie gesagt, die Annahme, dass die Menge der festen Substanz dem spec. Gewicht proportional ist, nur mit Einschränkungen richtig; man würde namentlich bei den harnstoffreichen Fieberharnen zu niedrige Zahlen aus dem spec. Gewicht berechnen.

Die Bestimmung des spec. Gewichts geschieht in der Regel durch ein Aräometer, selten durch ein Picnometer.

Die benutzten Aräometer sind meistens ausschliesslich für Harn bestimmt, umfassen nur die bei diesem vorkommenden specifischen Gewichte und führen den Namen Urometer. Für die meisten Zwecke reicht ein Urometer aus, das die ganze Skala von 1000 bis 1040 umfasst. Höhere specifische Gewichte kommen beim Menschenharn kaum vor, beim Hundeharn steigt dasselbe allerdings auf 1060 und wohl noch höher. Der Skalentheil des Aräometers sollte so lang sein, dass die einzelnen Theilstriche mindestens 1,5 Mm. von einander entfernt sind. Die genaueren Aräometer enthalten noch ein Thermometer, unbedingt nöthig ist dieses nicht, doch sollte wenigstens die Temperatur bemerkt sein, für welche das Urometer gilt, da es streng genommen, nur für eine bestimmte Temperatur richtig ist. Im Handel kommen oft sehr schlechte, ja ganz falsche Urometer vor, man versäume daher nicht, ein Urometer, das man nicht kennt, wenigstens darauf zu prüfen, ob es in destillirtem Wasser auf 1000 einsteht, womöglich aber mit einem richtigen Aräometer bei verschieden specifischem Gewichte der Flüssigkeit zu vergleichen. Ganz kleine Urometer, bei denen die einzelnen Theilstriche oft nur 1/2 Mm. von ein-

Fig. 4.

ander entfernt sind, sind durchaus verwerflich; eine einigermassen genaue Ablesung ist bei diesen unmöglich.

Die Bestimmung des spec. Gewichts mittelst Urometer geschieht so, dass man den Harn in einen Cylinder giesst, die Spindel hineinsenkt und abliest, sobald das Urometer einen ruhigen Stand angenommen hat. Man liest dabei stets die untere Grenze des Flüssigkeitsmeniscus ab, wie überhaupt bei allen Ablesungen an Büretten, Pipetten etc., indem man das Auge in gleiche Höhe mit demselben bringt und gegen einen entfernten hellen Hintergrund sieht. Die obere Grenze ist wegen der Capillarattraction nicht bestimmt festzustellen. In unserem Falle würde die Benutzung des oberen Meniscus auch noch einen besonderen kleinen Fehler verursachen, wenn man nicht immer ein und dasselbe Aräometer benutzt. Die Ablesung der unteren Grenze ist freilich nur möglich, wenn der Urin ganz klar ist. Er sollte nun zwar stets, wenn er zu trüb ist, vor der Bestimmung des spec. Gewichts filtrirt werden, allein, wo das specifische Gewicht einer grossen Zahl von Urinen bestimmt werden soll, wie in klinischen Abtheilungen ist dieses nicht gut möglich. Man muss dann schon das obere Flüssigkeitsniveau ablesen und eine kleine Correctur anbringen, die sich durch die mehrmalige Vergleichung des oberen und unteren Niveau's bei der Untersuchung klarer Flüssigkeiten ergiebt.

Cautelen bei der Bestimmung des spec. Gewichts.

1) Das äussere Gefäss darf nicht zu eng sein, die Spindel muss überall mindestens einen Centimeter von der Glaswand abstehen, so dass sie ohne alle Hindernisse dem „Auftrieb“ der Flüssigkeit folgen kann.

2) Das Aräometer muss frei schwimmen; sowie es die Wand des des äusseren Gefässes berührt, steigt es durch die Attraction zwischen den einander berührenden Flächen in die Höhe.

3) Das Urometer muss vor dem Einsenken in den Harn abgetrocknet werden. Wassertropfen, die oben sitzen, erhöhen das Gewicht des Aräometers und man erhält dann zu niedrige Werthe. Man senke auch das Urometer langsam in den Harn ein, lasse es nicht heftig hineinfallen, sonst entstehen aus demselben Grunde Fehler, indem an dem oberen Theil des Urometers Harntröpfchen hängen bleiben.

4) Die Oberfläche des Urins muss frei von Schaum sein; Luftbläschen nimmt man am besten mit einem Stückchen Filtrirpapier fort.

Ist die Harnmenge zu gering zur Bestimmung, so verdünnt man auf das 2 bis 4fache im Messcylinder; reicht sie auch dann nicht hin, so muss man das specifische Gewicht mittelst des Picnometers von nachstehender Form bestimmen. Ein Thermometer an demselben ist für den vorliegenden Zweck überflüssig.

Man wägt zuerst das Gläschen, nachdem es vollständig getrocknet (entweder durch Erhitzen oder durch Ausspülen mit Alkohol und Aether). Das Gewicht desselben sei z. B. 21,236 Grm. Dann wird dasselbe mit destillirtem Wasser gefüllt bei 14°. Man nimmt dazu den Stöpsel ab, füllt das Gläschen bis zum Rand und



Fig. 5.

setzt den Stöpsel nicht zu langsam auf. Das Wasser erfüllt dann das ganze Röhrchen und ein Theil fliesst oben ab. Man trocknet das Gläschen von aussen gut ab und entfernt die Kuppe von Flüssigkeit, welche etwa das Röhrchen überragt, vorsichtig durch Filtrirpapier. Das Gewicht des Kölbchens mit Wasser gefüllt sei 40,314 Grm., also das Gewicht des Wassers selbst 19,078 Grm. Nunmehr giesst man das Wasser aus, spült mehrmals mit Harn aus oder trocknet das Kölbchen und das Röhrchen und füllt in derselben Weise mit Urin. Das Gewicht des Urins sei 19,479 Grm. Man erfährt jetzt das specifische Gewicht des Harns, indem man mit 19,078 in 19,479 dividirt. Es ist also in diesem Falle 1021.

Die Bestimmung ist nicht so umständlich, wie sie erscheint, da man das Gewicht des Picnometers und seinen Inhalt ein für allemal ermittelt und nur ab und zu controlirt.

Die Temperatur braucht im Allgemeinen bei der Bestimmung des spec. Gewichts nicht berücksichtigt zu werden, da man ja fast stets gleichzeitig das Volumen des Harns bestimmt und die Zunahme des Volumens das Sinken des specifischen Gewichtes compensirt. Handelt es sich dagegen nur um eine einzelne Harnentleerung, so muss man bei sehr abweichender Aussentemperatur eine Correction anbringen. Nach Simon sinkt beim Ansteigen der Temperatur um 3°, das specifische Gewicht um eine Einheit, wenn das spec. Gewicht des Wassers = 1000 gesetzt wird. Man kann dabei 14° R. als Ausgangspunkt betrachten.

Schwankungen des spec. Gewichts.

Die Abweichungen des specifischen Gewichtes von dem mittleren spec. Gewicht des Gesammtharns (1017—1020) sind sehr erheblich. Was zunächst das spec. Gewicht einzelner Harnportionen betrifft, so kommt ein spec. Gewicht bis zu 1003, ja vielleicht noch weniger vor, ohne alle pathologischen Erscheinungen, nach reichlichem Genuss von Getränken und unter psychischen Einflüssen (Urina spastica), namentlich bei hysterischen Personen, andrerseits Harnentleerungen von 1025, ja selbst 1030 unter den entgegengesetzten Verhältnissen, besonders im Sommer bei starkem Schwitzen.

Weit wichtiger ist das spec. Gewicht des Gesammtharns, jedoch muss hier, wie oben erwähnt, stets das Harnvolum berücksichtigt werden. Niedriges spec. Gewicht bei normaler Harnmenge deutet auf spärliche Bildung der Stoffwechselproducte, also schlechte Ernährung hin oder auch auf mangelhafte Ausscheidung derselben, wie bei manchen Nierenkrankheiten; sehr niedrig ist das specifische Gewicht des Harns im ersten Lebensmonat, es übersteigt kaum 1003. Eine eigent-

lich pathologische Bedeutung kommt nur dem hohen specifischen Gewicht bei normaler oder gar vermehrter Harnmenge zu: dasselbe deutet mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Diabetes mellitus.

Ueber die Durchschnittszahl erhöht ist das spec. Gewicht in allen Erkrankungen, in denen die Harnmenge sinkt, also namentlich bei acuten fieberhaften Krankheiten; jedoch darf man hierbei nicht jedesmal erwarten, auch ein erhöhtes spec. Gewicht zu finden, wenn man die Harnmenge auf die normale umrechnet. Denn wenn auch der Stoffwechsel erhöht ist und die Stoffwechselproducte, namentlich Harnstoff in vermehrter Menge im Harn erscheinen, so fällt doch andrerseits in Folge der geringen Nahrungsaufnahme ein sehr wesentlicher Factor für das spec. Gewicht, das Chlornatrium fort.

Als Fehlerquelle ist bei der Beurtheilung des spec. Gewichts noch der medicamentöse Gebrauch der sog. Mittelsalze, wie Kali nitricum und Natron nitricum in Betracht zu ziehen, welche beide das spec. Gewicht ansehnlich erhöhen können.

Die Bestimmung des Gesammttrockenrückstandes hat nach dem früher Erörterten keinen grossen Werth. Will man sie ausführen, so ist nur eine Methode empfehlenswerth, nämlich das Eintrocknen des Harns neben Schwefelsäure im Vacuum. Die Ausführung ist sehr einfach.

Man misst mit der Pipette 5 Cub.-Ctm. Harn ab und lässt ihn in ein vorher gewogenes, etwas Sand enthaltendes flaches Glasschälchen fliessen, bringt dasselbe unter die Glocke der Luftpumpe neben oder über das Schwefelsäuregefäss, (statt Schwefelsäure ist Phosphorsäureanhydrid sehr empfehlenswerth, allerdings erheblich theurer) evacuirt und lässt 24 Stunden im Vacuum stehen. Nach dieser Zeit wägt man, erneuert die Schwefelsäure und lässt wieder 24 Stunden stehen; die beiden Wägungen differiren in der Regel unerheblich. Die früher angewendeten Methoden des Trocknen auf dem Wasserbade etc. sind ungenau, weil der Harn Zersetzungen erleidet. Will man, wie Neubauer vorgeschlagen hat, das entweichende Ammoniak auffangen, so wird die Methode sehr umständlich.

§ 4. Die Farbe des Harns.

Die normale Färbung des Harns ist ein mehr oder weniger gesättigtes Gelb. Fast ausnahmslos geht die Harnfärbung mit dem spec. Gewicht Hand in Hand, derart, dass ein Harn von niedrigem spec. Gewicht hell, ein solcher von hohem spec. Gewicht dunkel gefärbt oder wie man häufig sagt „hochgestellt“ ist. Eine Ausnahme kommt eigentlich nur vor beim diabetischen Harn, der trotz hohem spec. Gewicht durchschnittlich hell ist. Im Uebrigen aber kann bezüglich der Intensität der normalen Färbung auf das beim specifischen Gewicht Gesagte verwiesen werden; alle Momente, die das spec. Gewicht erniedrigen, bewirken auch geringe Harnfärbung etc.

Ganz gewöhnlich dunkelt der Harn beim Stehen etwas nach; sehr häufig wird dann gleichzeitig ein bestimmter Farbstoff in grösserer Menge darin nachweisbar, das Urobilin Jaffe's, von dem später aus-

führlicher gehandelt werden soll. Diese Zunahme der Färbung bleibt aus, wenn man den Sauerstoff der Luft abschliesst, der Harn enthält also nicht allein Farbstoff, sondern auch ein Chromogen. Nach Jaffe findet sich in jedem Harn Urobilin; nach andern Autoren ist dasselbe nicht so constant; wenigstens scheint es nicht der einzige Farbstoff zu sein, da das Spectrum normalen Harns nicht mit dem des Urobilins übereinstimmt (Vierordt)[1].

Entfärbung des Harns.

Normaler Harn wird entfärbt beim Digeriren mit gut wirksamer Knochenkohle, ebenso bei genauer Ausfällung mit basischem Bleiacetat (Bleiessig) oder Kalkmilch; auch die Fällung durch neutrales Bleiacetat reisst wenigstens einen grossen Theil des Farbstoffs mit. Endlich wird der Harn auch entfärbt beim Digeriren mit Zink und Salzsäure, also durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff. Der letztere Vorgang ist als Reduction aufzufassen, es gelingt indessen nicht, die frühere Färbung durch Behandeln mit oxydirenden Mitteln wieder herzustellen.

Vermehrung des normalen Farbstoffs.

Besonders farbstoffreiche Harne beobachtet man bei manchen Leberkrankheiten. Der Harn nimmt beim Verdünnen mit Wasser die normale Harnfarbe an, doch muss man, um diese normale Färbung herbeizuführen, viel stärker verdünnen, als bis auf das normale Harnvolumen. Ferner sind häufig sehr reich an Farbstoff die bei acuten fieberhaften Krankheiten entleerten Harne; hier hat aber oft der verdünnte Harn eine etwas andere Nuance, wie normaler Harn in Folge einseitiger Vermehrung des Urobilins.

Nachdunkeln des Harns.

Verschieden von dem gleichmässigen Nachdunkeln ist das Schwarzwerden des Harns von der Oberfläche her, eine ganz gewöhnliche Erscheinung beim Pferdeharn. Derartige Harne enthalten Brenzcatechin, welches sich an der Luft allmälig oxydirt (Baumann, Ebstein).

Abnorme Färbungen des Harns

können pathologische oder zufällige resp. medicamentöse sein.

a) pathologische.

1) Braunfärbung von leichter Bierfarbe bis zu intensiv schwärzlich-brauner Farbe kann abhängen von Gehalt an Gallenfarbstoff.

2) Rothfärbung deutet auf Gehalt an Blutkörperchen oder gelöstem Haemoglobin resp. Methaemoglobin. Durch Haemoglobin kann die Farbe selbst schwärzlich werden.

3) Grünlich erscheinen oft sehr dünne Harne, wenn sie durch körperliche Elemente oder durch Organismen bei beginnender Fäulniss getrübt sind, gegen einen dunkeln Hintergrund betrachtet. Diese Er-

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9, S. 160.

scheinung ist lediglich optischer Natur und gehört in die Kategorie „der Farben trüber Medien“: aus derselben Ursache erscheint ein Tropfen Milch auf einer schwarzen Glasplatte bläulich.

4) Weisslich undurchsichtig ist der Harn bei Chylurie, in geringem Grade mitunter auch durch harnsaure Salze.

5) Dunkelbraune Färbung rührt öfters von Melanin her bei Melanosen.

6) Bläuliche Färbung, namentlich an der Oberfläche rührt von Indigo her.

b) medicamentöse.

Von Medicamenten sind von Einfluss auf die Harnfärbung besonders das Phenol, die Chrysophansäure und das Santonin; vgl. hierüber „Phenol“ und „zufällige Bestandtheile“ des Harns.

Eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Farbstoffs giebt es begreiflicherweise nicht, da wir die Farbstoffe selbst nicht hinreichend kennen. Eine colorimetrische Bestimmung durch Vergleich mit einer Lösung von Urobilin von bekanntem Gehalt liesse sich wohl ausführen. Das Urobilin (Hydrobilirubin) ist indessen so schwer zugänglich, dass man nicht daran denken kann, zu jedem Versuch eine Lösung desselben zu benutzen. Man könnte aber eine andere haltbare Farbstofflösung herstellen, von gleicher Nuance wie eine Lösung des Hydrobilirubins von bekanntem Gehalt und diese der Vergleichung zu Grunde legen. Gegen diese Bestimmung ist nur einzuwenden, dass das Urobilin eben nicht der einzige Farbstoff des Harns ist. J. Vogel hat eine Tabelle construirt von 9 Farbentönen: blassgelb, hellgelb, gelb, rothgelb, gelbroth, roth, braunroth, rothbraun, braunschwarz. Die nächst niedere Nuance soll stets durch Verdünnen des Harns mit dem gleichen Volumen Wasser entstehen. Rothgelb würde also doppelt soviel Farbstoff entsprechen, als gelb u. s. w. Die Vergleichung einer gefärbten Flüssigkeit mit einer gefärbten Fläche im reflectirten Licht ist jedoch sehr misslich.

§ 5. Die Reaction des Harns.

Die Reaction des menschlichen Harns, an der 24stündigen unter Vermeidung von Zersetzungen gesammelten Harnmenge untersucht, ist normaler Weise sauer, doch können einzelne Harnentleerungen, ja selbst der 24stündige Harn alkalisch reagiren, in Folge bestimmter Ernährung, ohne dass diese Erscheinung irgendwie als pathologisch zu betrachten ist.

Die saure Reaction des Harns wird nach Liebig's Vorgang in der Regel auf ein Gehalt desselben an saurem phosphorsaurem Natron (NaH_2PO_4) resp. saurem phosphorsaurem Kali (KH_2PO_4) zurückgeführt, indessen hat diese Annahme etwas willkürliches. Löst man nämlich in dem sog. neutralen, aber alkalisch reagirenden, gewöhnlichen phosphorsauren Natron (Na_2HPO_4) das gleiche Moleculargewicht Hippursäure auf (also phosphorsaures Natron und Hippursäure in dem Verhältniss von 142 : 179), so erhält man eine stark sauer reagirende Flüssigkeit, in der man mit gleichem Recht sowohl saures phosphorsaures Natron und hippursaures Natron als auch neutrales phosphor-

saures Natron und freie Hippursäure annehmen kann. Schüttelt man nämlich die Lösung mit Aether, so geht in diesen Hippursäure über, die durch Verdampfen des Aethers leicht erhalten werden kann und die wässrige Lösung nimmt allmälig, d. h. nach wiederholtem Ausschütteln wieder alkalische Reaction an. Dampft man dagegen die Lösung zur Trockne und zieht den trocknen Rückstand mit Aether aus, so geht in diesen nichts über (Maly und Donath[1]). In einem solchen Gemisch befinden sich also Basen und Säuren nicht in einem stabilen, sondern in einem labilen Gleichgewicht. Die Gruppirung ist keine feste, sondern sie hängt von den Mitteln ab, die man zur Untersuchung anwendet. Im Harn ist es nicht allein die Hippursäure, welche einen Theil des Natron im phosphorsauren Natron für sich in Beschlag nimmt, sondern namentlich auch die Harnsäure, sodass man also mit einigem Recht sagen kann: der Harn enthält saures phosphorsaures und saures harnsaures Natron. Schüttelt man normalen Harn mit Aether, so hinterlässt der Aether beim Verdunsten einen sauer reagirenden Rückstand, aus welchem häufig Hippursäure auskrystallisirt. Ausserdem finden sich noch Anzeichen für eine zweite Säure der aromatischen Reihe (Oxysäure), von welcher später gehandelt werden soll.

Die Abscheidung von saurem Harn aus dem alkalisch reagirenden Blut bietet der Erklärung grosse Schwierigkeiten. Neuere Beobachtungen über Diffusionserscheinungen (Maly[2]) und Filtrationserscheinungen (Runeberg[3]) geben indessen wesentliche Anhaltspunkte. Bringt man nach Maly saures phosphorsaures Natron in die Innenzelle eines Diffusionsapparates, welcher durch Pergamentpapier oder eine thierische Membran (Harnblase) geschlossen ist und in die Aussenzelle Wasser, so stellt sich alsbald ein Diffusionsvorgang ein. Das Salz tritt durch die Membran in die äussere Zelle, Wasser in die innere. Das Salz diffundirt aber nicht ganz als solches; sondern es findet eine theilweise Spaltung desselben statt. Die Aussenflüssigkeit enthält relativ mehr Phosphorsäure, die Innenflüssigkeit relativ mehr Natron: die Säure diffundirt also schneller, wie die Base (Graham, Maly). Die alkalische Reaction des Blutes rührt nun von kohlensaurem und neutralem phosphorsaurem Natron her. Durch den Stoffwechsel entstehen fortwährend Säuren — namentlich Schwefelsäure durch die Oxydation von Eiweiss, dessen Schwefel grösstentheils in Schwefelsäure übergeht — welche fortdauernd dem Blute zuströmen; vorübergehend, in einer bestimmten Periode der Verdauung wird mit den Peptonen auch Salzsäure aus dem Magen resorbirt. Diese Säuren entziehen dem phosphorsauren Natron einen gewissen Theil der Base, indem sie es in saures Salz überführen. Die Säure desselben diffundirt nun aber

---

[1]) Ber. d. d. chem. G. Bd. 9, S. 164.

[2]) l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 174.

[3]) Archiv der Heilkunde, Bd. 18, S. 1.

in den Nieren schneller, als die Base: so wird es nach Maly erklärlich, dass das Blut fortdauernd seine alkalische Reaction bewahrt und dabei sauren Harn liefert.

Runeberg hat gezeigt, dass bei der Filtration ganz ähnliche Vorgänge spielen. Runeberg füllte den gut gereinigten Darm von Thieren mit verschiedenen Flüssigkeiten an, die er dann unter einen bestimmten, leicht controlirbaren Druck brachte. Es zeigte sich zunächst ganz allgemein, dass Säuren schneller filtrirten, als Basen. Als der Darm mit Eiweisslösung gefüllt wurde, reagirte das Filtrat weit weniger alkalisch, wie die ursprüngliche Flüssigkeit, ja in manchen Fällen sogar sauer.

Diese Beobachtungen eröffnen ein gewisses Verständniss für die Absonderung des sauren Harns, wiewohl sie die Schwierigkeiten nicht völlig lösen. Ausser dem Harn haben wir nur noch ein saures Secret im Körper, den Magensaft. Es müssen also doch in den Nieren und der Magenschleimhaut besondere Verhältnisse bestehen, die wir noch nicht näher kennen; wären die angegebene Diffusions- und Filtrationserscheinungen allein entscheidend, so müssten begreiflicherweise alle Secrete sauer sein. Auch diese Erklärung befreit uns nicht von der Annahme einer specifischen Energie der Drüsenzellen. Je stärker das Blut alkalisch ist, desto weniger sauer der Harn und bei einem gewissen, bis jetzt indessen nicht durch Zahlen ausdrückbaren, Alkalescenzgrade des Blutes wird der Harn alkalisch. Dieses geschieht vor Allem dann, wenn dem Blut soviel Alkali zuströmt, dass die durch den Stoffwechsel entstehenden Säuren vollständig gesättigt sind. Dies ist der Grund, warum der Harn der Pflanzenfresser alkalisch reagirt. Aus dem Eiweiss der Pflanzennahrung bildet sich ebenso Schwefelsäure, wie aus dem Eiweiss der Fleischnahrung, aber die Pflanzennahrung enthält eine grosse Quantität von Salzen organischer Säuren, die beim Veraschen und ebenso im Körper oxydirt werden, in kohlensaure Alkalien übergehen. Diese Salze fehlen der Fleischnahrung; an sich ist die Fleischnahrung nicht sauer, auch das Fleisch giebt beim Verbrennen eine alkalische Asche, aber der Gehalt an Alkali ist lange nicht gross genug, um alle Säure zu binden, die aus dem Eiweiss entsteht. (Es giebt auch Pflanzennahrung, welche diese Eigenthümlichkeit nicht hat, z. B. hinterlässt der Weizen eine neutrale Asche; er ist also mit demselben Recht eine saure Nahrung zu nennen, wie das Fleisch.) Im Körper des Pflanzenfressers bildet sich also fortdauernd kohlensaures Alkali neben den Säuren; und dem Blut strömt aus den Zellen der Organe, dem Sitz der Oxydation, nicht Säure zu, sondern neutrales Salz oder vielmehr noch ein Ueberschuss von Alkali neben dem neutralen Salz; dies ist der Grund, warum der Harn der Pflanzenfresser alkalisch ist. — Er liegt also nicht in der Organisation der Pflanzenfresser, sondern in der Nahrung. Daher wird auch der menschliche Harn alkalisch bei einer überwiegend pflanzlichen Nahrung oder bei Hinzufügung der Salze leicht oxydirbarer organischer Säure zu gewöhnlicher oder animalischer Nahrung.

Als solche leicht oxydirbare Säuren sind namentlich zu nennen: Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Aepfelsäure, Bernsteinsäure. Die Natron- oder Kalisalze aller dieser Säuren machen den Harn alkalisch; ebenso wie die pflanzensauren Salze auch die kohlensauren. Da diese Salze alle sehr leicht löslich und in hohem Grade diffusionsfähig sind, so tritt die alkalische Reaction sehr schnell ein, aber sie verschwindet nach einer Dosis, selbst wenn sie mehrere Gramm beträgt, schon in wenigen Stunden. Beim Pflanzenfresser liegen die Verhältnisse anders: hier sind diese Salze Bestandtheile der Nahrung; sie treten in das Blut über gleichzeitig mit der Resorption der Nahrungsstoffe und in demselben Masse, in dem diese resorbirt werden. Da nun bekanntlich bei Pflanzenfressern der Verdauungscanal stetig gefüllt ist, unaufhörlich Verdauung und Resorption stattfindet, so ist es erklärlich, dass der Harn auch dauernd alkalische Reaction zeigt.

Das Blut kann eine erhöhte Alkalescenz nicht allein dadurch annehmen, dass es noch Alkalien aufnimmt, sondern auch dadurch, dass es Säure abgiebt. Im Beginn der Verdauung wird im Magen reichlich Salzsäure ausgeschieden, das Blut wird dadurch alkalischer und nicht selten bis zu dem Grade, dass ein alkalischer Harn entleert wird: der einige Stunden nach einer grösseren Mahlzeit entleerte Harn reagirt alkalisch oder mindestens sehr viel schwächer sauer, wie der nachher entleerte (Bence Jones, Görges)[1]. Wird dann im weiteren Verlauf der Verdauung mit den Peptonen die Salzsäure resorbirt, so reagirt der nun entleerte Harn stärker sauer. Man darf sich dabei nicht vorstellen, dass die Periode der Secretion des Magensaftes und der Resorption der Peptone sammt der Salzsäure scharf getrennt sind. Wäre dieses der Fall, so müsste die Einwirkung auf die Beschaffenheit des Harns eine weit erheblichere sein. Beide Vorgänge: Secretion und Resorption finden vielmehr fortwährend neben einander statt, nur überwiegt im Beginn der Magenverdauung die Secretion, am Ende derselben die Resorption, daher haben wir in der ersten Periode alkalischen, in der zweiten sauren Harn. Alkalischer Harn einige Zeit nach einer grösseren Mahlzeit ist also eine ganz physiologische Erscheinung.

Während normaler Weise sich die durch die Magenverdauung bewirkte wechselnde Alkalescenz des Blutes nur in Schwankungen der Reaction einzelner Harnentleerungen ausprägt, die sich in der 24stündigen Menge verwischen, weil zu einer andern Periode ein stärker saurer Harn entleert wird, kann der gesammte Harn alkalisch werden, wenn man bei einem Thiere mit Magenfistel den Magensaft dauernd nach aussen ableitet oder ihn durch kohlensauren Kalk absättigt (Maly[2]).

Analoge Verhältnisse beim Menschen hat Quincke beobachtet.

---

[1]) Arch. f. exp. Path. Bd. 11, S. 156.

[2]) Annal. d. Chem. Bd. 173. S. 227.

Quincke[1]) fand, dass bei Patienten mit chronischem Erbrechen, hauptsächlich bei Magenectasie, der Harn häufig alkalisch reagirt und leitet diese Beschaffenheit von der Entziehung der Salzsäure des Magensaftes ab, welche normaler Weise in das Blut zurückkehrt. Dieselbe Beschaffenheit des Harns konnte Quincke auch durch Auspumpen des Magens und Ausspülen mit Wasser herbeiführen.

Nach älteren Angaben soll auch nach heissen Bädern der Harn öfters alkalisch reagiren, Görges konnte dies nicht bestätigen.

Beschaffenheit alkalischen Harns.

Alkalischer Harn wird meistens ganz klar entleert, seltener ist er von vornehherein getrübt; beim ruhigen Stehen bildet sich an der Oberfläche regelmässig eine irisirende Haut. Dieselbe erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung als amorph, häufig mit einigen eingestreuten Krystallen. Die Haut löst sich in verdünnter Salzsäure oder Essigsäure ohne Aufbrausen und besteht aus phosphorsaurem Kalk. Die Krystalle, die sich oft auch am Boden des Glases befinden, sind phosphorsaure Ammonmagnesia, Tripelphosphat $MgNH_4PO_4 + 6H_2O$. Sie lösen sich in Essigsäure. Das Auftreten von Tripelphosphatkrystallen ist also nicht, wie Görges mit Recht gegen Vogel hervorhebt, characteristisch für die alkalische Harngährung. Da der Harn immer Ammoniaksalze, Phosphorsäure und Magnesia enthält, so muss sich phosphorsaure Ammonmagnesia nothwendig bilden, sobald der Harn alkalisch wird, auch wenn die alkalische Reaction durch fixes Alkali bedingt ist. Es verdient noch bemerkt zu werden, dass die Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia mitunter unvollständig ausgebildet sind.

Die Unterscheidung von dem in ammoniakalischer Gährung befindlichen Harn, die practisch von erheblicher Wichtigkeit ist, wird meistens schon durch den ganzen Habitus des Harns gegeben. Ein gährender Harn ist vollständig trüb, von penetrantem Geruch, voll von Bacterien; ein durch fixes Alkali alkalischer, nicht in Gährung befindlicher, klar bis auf das Häutchen an der Oberfläche und die Krystalle am Boden; rothes Lacmuspapier färbt sich nicht blau, wenn man es über dem Harn aufhängt, sondern nur beim Eintauchen in den Harn. Streng genommen enthält allerdings der Harn auch nach Zusatz von fixem Alkali oder wenn er aus irgend einem Grunde alkalisch entleert wird, freies Ammoniak resp. kohlensaures Ammoniak, aber die Menge desselben ist zu gering, als dass es der Luft über dem Harn erhebliche alkalische Reaction ertheilen sollte.

Ein Unterschied zwischen eigentlich alkalischem und ammoniakalischem Harn liegt noch darin, dass der durch fixes Alkali alkalische beim Eindampfen seine alkalische Reaction behält, der ammoniakalische dagegen sauer wird. Natürlich ist die Complication nicht ausgeschlossen, dass ein ursprünglich alkalischer Harn in ammoniakalische

[1]) Correspondenzblatt f. schweiz. Aerzte. 1874. No. 1.

Gährung übergeht, ein solcher Harn wird dann auch beim Eindampfen alkalisch bleiben.

Wird aus irgend welchen Ursachen ein alkalischer Harn entleert, so gelingt es sehr leicht, durch Verabreichung von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure wieder die Entleerung sauer reagirenden Harns herbeizuführen, dagegen ist, wenigstens beim Menschen, der Einfluss dargereichter Säuren bei bestehender saurer Reaction auf den Grad der Acidität nicht sehr erheblich.

Bestimmung der Acidität.

Der Grad der Acidität des Harns ist nicht mit voller Schärfe bestimmbar.

Man drückt im Allgemeinen die Acidität einer Flüssigkeit aus durch die Menge Alkali, welche ein bestimmtes Volum der Flüssigkeit zur Herstellung neutraler Reaction braucht. Zur Ermittelung dieser Quantität bedient man sich einer Natronlauge von bekanntem Gehalt und zwar entweder einer sog. Normallauge oder einer empirischen Lauge. Unter Normallauge versteht man eine solche, welche das Aequivalentgewicht des Natronhydrat in Grammen ausgedrückt auf 1 Liter enthält. Ein Liter Normalnatronlauge enthält also 40 Grm. $NaHO$, jeder Cub-Ctm. 40 Mgrm.; Normalschwefelsäure enthält 49 Grm. SO_4H_2 im Liter; Normaloxalsäurelösung 63 Grm. krystallisirte Oxalsäure $C_2O_4H_2 + 2H_2O$ im Liter. Die empirischen Lösungen richtet man zweckmässig so ein, dass sie eine runde Zahl im Liter enthalten, also z. B. die Oxalsäure 10 Grm. im Liter, also 10 Mgrm. in 1 Cub.-Ctm.

Zur Herstellung der Lösungen ist es sehr bequem, von der Oxalsäure auszugehen. Man wählt völlig reine, gut krystallisirte Oxalsäure (sie muss auf dem Platinblech ohne Rückstand verbrennen), die keine verwitterten Krystalle enthält, wägt davon zur Herstellung von Normalsäure 63,00 Grm. auf einer feinen Wage ab, löst in Wasser auf, giesst die Lösung in einen Literkolben, spült mit Wasser nach und füllt schliesslich bis zur Marke mit Wasser auf.

Man hat nun noch eine Natronlauge herzustellen, welche der Oxalsäurelösung entspricht. Man wägt 150 bis 155 Grm. Natronlauge der Ph. g. ab und verdünnt auf etwa 1050 Cub.-Ctm. Nunmehr füllt man mit dieser gut gemischten Lauge eine Bürette, bringt andrerseits 10 Cub.-Ctm der Normaloxalsäurelösung mit der Pipette abgemessen in ein kleines Bechergläschen oder einen Kolben und lässt soviel Natronlösung in die Oxalsäurelösung einfliessen, bis die Reaction eben alkalisch wird. Um diesen Punkt zu erkennen, bedient man sich des Zusatzes von Farbstoffen, die gegen Alkalien und Säuren sehr empfindlich sind. Früher benutzte man hierzu allgemein Lacmustinctur. Der Lacmusfarbstoff hat aber den Nachtheil, dass der Uebergang von Roth in Blau resp. umgekehrt nicht plötzlich erfolgt, sondern in einer Reihe von Zwischennüancen. Die Farbe „schlägt nicht um“, sondern geht allmälig über. Es sind deshalb statt des Lacmus verschiedene Farbstoffe empfohlen, welche diese

Eigenschaft nicht haben, sondern einen plötzlichen Wechsel zeigen, so u. A. Phenolphtalein, Fluorescëin, Rosolsäure. Der beste „Indicator" bleibt wohl die Rosolsäure. Man löst käufliche Rosolsäure in Alkohol, sodass er stark orange gefärbt ist und setzt der Oxalsäurelösung beim Titriren ein bis zwei Tropfen hinzu. Die geringste Menge freies Alkali giebt sich dadurch zu erkennen, dass die bis dahin gelbliche Flüssigkeit prächtig roth wird oder bei sehr geringem Zusatz von Rosolsäure rosa.

Eine Complication bildet dabei die kleine Menge Kohlensäure, welche die Natronlauge fast stets enthält. — Setzt man zu einer ganz schwachen Lösung von Natronhydrat oder Natriumcarbonat (etwa einige Tropfen auf 100 Cub.-Ctm. Wasser) einen Tropfen der Rosolsäurelösung und leitet nun in die schön rothe Flüssigkeit einen Kohlensäurestrom, so wird die Flüssigkeit alsbald farblos. Die Kohlensäure wirkt also auf die Verbindung von Rosolsäure und Alkali als Säure ein; sie wirkt zwar nicht ganz so, wie starke Säuren, denn diese wandeln die Farbe der rothen Lösung in gelb um, aber sie entfärbt sie doch. Dieser Umstand kommt auch bei der Bestimmung des „Wirkungswerthes" der Natronlauge in Betracht: die Oxalsäure macht die Kohlensäure der Natronlauge frei. Die „Endreaction" d. h. die Rothfärbung tritt daher erst bei einem gewissen grösseren Ueberschuss von Natron, nicht bei einem Minimum desselben ein, d. h. also zu spät. Es ist deshalb zweckmässig, zunächst nur soviel Natronlauge hinzuzusetzen, bis die Flüssigkeit farblos erscheint und dann auf dem Drahtnetz zum Kochen zu erhitzen, um die Kohlensäure auszutreiben. Dann färbt sich in der Regel die bis dahin farblose Flüssigkeit roth. Ist das nicht der Fall, so setzt man noch etwas mehr Natron hinzu. Andere Indicatoren sind mit demselben Fehler behaftet.

Man führt die Bestimmung der Acidität 3 Mal aus und nimmt das Mittel aus diesen Bestimmungen. Es sei nun gefunden, dass man zur Sättigung der 10 Cub.-Ctm. Oxalsäure nicht 10 Cub.-Ctm. Natronlösung gebraucht habe, sondern 9,6, so muss man zu je 9,6 Cub.-Ctm. 0,4 Cub.-Ctm. Wasser hinzusetzen, um eine richtige Lösung zu erhalten, von der 1 Cub.-Ctm. genau 1 Cub.-Ctm. Oxalsäure entspricht. Also muss man zu 1 Liter Natronlösung $\frac{1000 \cdot 0{,}4}{9{,}6} = 41{,}8$ Cub.-Ctm. Wasser hinzusetzen. 1 Cub.-Ctm. entspricht alsdann 0,063 Oxalsäure. Die fertige Lauge wird noch auf ihre Richtigkeit geprüft. Der Vortheil bei der Verwendung von Normalflüssigkeiten besteht darin, dass sie stets auf einander stimmen. Ein Liter Normallauge neutralisirt 49 Grm. Schwefelsäure, 36,5 Grm. Salzsäure, 63 Grm. Oxalsäure. Allerdings bedarf es stets einer kleinen Rechnung, um aus der Menge des verbrauchten Alkali die Säure zu finden, diese fällt fort, wenn man „empirische Lösungen" wählt, beispielsweise 10 Grm. Oxalsäure im Liter und hierauf die Natronlauge stellt. Der Nachtheil dieser Lösungen liegt darin, dass die Lauge auf eine andere Säure nicht stimmt, d. h. eine runde Anzahl von Cub.-Ctm. der Natronlauge

einer ganz irrationalen Zahl der Säure entspricht, also beispielsweise 10 Cub.-Ctm. solcher Lauge 0,07777 Grm. Schwefelsäure. Für den vorliegenden Zweck ist die Normallauge selbst zu stark, man würde zur Neutralisirung von 100 Cub.-Ctm. Harn zu wenig brauchen, wodurch die Fehler der Bestimmung vergrössert werden.

In einem solchen Fall wendet man besser verdünnte Lösungen an. Am meisten in Gebrauch ist die $^1/_{10}$ Normallauge und -Säure. Zur Herstellung misst man 100 Cub.-Ctm. in einer Messpipette ab und lässt in einen Literkolben fliessen, füllt auf 1000 Cub.-Ctm. auf. Noch mehr eignet sich für den Harn $^1/_5$ oder $^1/_4$ Lauge. Im Harn lässt sich nur selten die Acidität in der Weise bestimmen, dass man dem Harn (100 Cub.-Ctm.) direct Rosolsäure hinzusetzt und die Natronlauge einfliessen lässt bis die Flüssigkeit purpurrothe Färbung annimmt. Das geht nur bei sehr blassen Harnen, in der Regel stört die Eigenfärbung des Harns die Erkennung der Endreaction; es bleibt in den meisten Fällen nichts übrig, als die Reaction durch Eintauchen von Streifchen empfindlichen Lacmuspapiers festzustellen.

Ausführung der Aciditätsbestimmung im Harn.

Zu 100 Cub.-Ctm. Harn lässt man aus der Bürette die Natronlauge, am besten $^1/_{10}$ oder $^1/_5$ Lauge, einfliessen, rührt gut durch und prüft von Zeit zu Zeit die Reaction durch Eintauchen feiner Streifen von empfindlichem Lacmuspapier. Man setzt so lange Lauge zu, bis die Flüssigkeit eben schwach alkalisch reagirt.

Berechnung. Angenommen, man habe 12,3 Cub.-Ctm. $^1/_{10}$ Lauge gebraucht, so ist die Menge der Oxalsäure, welche der Säure von 100 Cub.-Ctm. Harn äquivalent ist $12{,}3 \times 0{,}0063 = 0{,}07749$ Betrüge die Harnmenge 1500 Cub-Ctm., so ist die Acidität des ganzen Harns ausgedrückt als Oxalsäure = 1,1642 Grm. Vielfach führt man auch einfach die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. Natron an.

Die Genauigkeit dieses Verfahrens wird sehr beeinträchtigt durch das eigenthümliche Verhalten der phosphorsauren Salze zu Lacmus. Eine Lösung von saurem phosphorsaurem Natron NaH_2PO_4 reagirt entschieden sauer, eine solche von sog. neutralem phosphorsauren Natron Na_2HPO_4 entschieden alkalisch, ein Gemisch von beiden zeigt aber sog. amphotere Reaction, d. h. es färbt rothes Lacmuspapier schwach blau, blaues schwach roth. Lässt man nun in eine Lösung, welche saures phosphorsaures Natron enthält, wie der Harn, Alkali einfliessen, so bildet sich zuerst ein Gemisch aus saurem und neutralem Salz, welches keine ausgeprägte Reaction hat, die Erkennung der Endreaction wird dadurch also einigermassen unsicher.

Die Säuremenge des Harns ausgedrückt als Oxalsäure giebt J. Vogel zu 2—4 Grm. pro Tag an, andere Autoren weit niedriger, so Kerner zu 1,949 Grm. Sie nimmt zu bei Fleischnahrung, beim Einnehmen von Mineralsäuren oder Benzoesäure, nach Klüpfel[1]) auch

[1]) Tübing. med.-chem. Unters. S. 142.

bei starker Muskelanstrengung; Sawicki[1]) konnte dieses nicht bestätigen. Der Einfluss der Alkalien und pflanzensauren Alkalien etc. ist bereits früher erörtert.

Ueber die sonstigen physikalischen Eigenschaften des Harns ist wenig zu sagen. Der Geruch frischen menschlichen Harns ist, wie bereits erwähnt, meistens fleischbrühartig, die Temperatur bei der Entleerung sehr nahe der Körpertemperatur, die Durchsichtigkeit nach dem Filtriren eine sehr hohe. Der Harn ist ferner vollkommen dünnflüssig, nur bei Gehalt an Mucin mehr oder weniger zähflüssig. Jeder normale Harn zeigt nach Haas Linksdrehung. Die Ablenkung beträgt für eine 10 Centimeter lange Schicht 3 bis 10 Gradminuten. Manche Harne zeigen schwache Fluorescenz; sehr stark ist sie öfters in faulenden, besonders eiweisshaltigen Harnen.

Der Harn der Fleischfresser ist in der Regel spärlich, klar, stark sauer, von hohem specif. Gewicht, knoblauchartigem Geruch, der namentlich beim Stehen mit Kalkmilch hervortritt.

Der Harn der Pflanzenfresser ist fast ausnahmslos alkalisch, oft getrübt durch Phosphate und Carbonate, von niedrigem spec. Gewicht. Hunger und Fleischkost machen ihn sauer.

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 285.

Capitel II.

Die normalen chemischen Bestandtheile des Harns.

§ 6. Uebersicht über die Bestandtheile des Harns.

Der Harn enthält ganz vorwiegend diejenigen Producte, welche bei dem Zerfall des Eiweiss im Körper entstehen und die bei der Zersetzung der Körpergewebe und Nahrungsmittel freiwerdenden Salze in gelöster Form. Nur ein sehr geringer Theil der Salze verlässt den Körper durch den Darm und von den Zerfallsproducten des Eiweiss erscheint nur die Kohlensäure in der Respirationsluft, äusserst kleine Mengen anderer Producte der Eiweisszersetzung in den Faeces. Andererseits geht nur eine verschwindend kleine Menge von Zersetzungsproducten der Fette und Kohlehydrate in den Harn über. Diese werden vielmehr bis zu Kohlensäure (und Wasser) oxydirt. Die Untersuchung des Harns als Stoffwechselproduct giebt also vor Allem Aufschluss über den Ablauf der Eiweisszersetzung in qualitativer und quantitativer Beziehung. Es erscheint daher zweckmässig, hier etwas näher auf die Eiweisszersetzung im Körper und die Natur des Eiweiss selbst einzugehen.

Alle Eiweisskörper bestehen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Der Gehalt an diesen Elementen ist ein ziemlich constanter, nur der an Schwefel etwas mehr wechselnd, stets aber gering. Da im Eiweissmolecül natürlich nicht weniger als 1 Atom Schwefel enthalten sein kann, so geht daraus schon hervor, dass das Molecül des Eiweiss sehr gross sein muss. Dasselbe zeigen die Verbindungen des Eiweiss mit Metallen, die sog. Metallalbuminate. Durch die Untersuchung der Kupferverbindungen des Hühnereiweiss ist kürzlich E. Harnack[1]) für dieses zu der Formel $C_{204}H_{322}N_{52}O_6S_2$ geführt, das Moleculargewicht des Eiweiss ist demnach 4618. Dabei ist nun noch keineswegs ausgeschlossen, dass die Formel des Eiweiss in Wirklichkeit ein Multiplum der angegebenen ist, die obige Formel stellt nur die kleinste denkbare dar.

Innerhalb dieses grossen Molecüls ist nun selbstverständlich die innere Lagerung der Atome zu einander in der verschiedensten Weise

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 198.

möglich; d. h. man muss sich vorstellen, dass die Atome in verschiedener Weise zu bestimmten Atomgruppen zusammentreten und diese Gruppen in wechselnder Verkettung das Molecül darstellen können. Es ist nicht zweifelhaft, dass die Verschiedenheit der einzelnen Eiweisskörper auf Differenzen in der Lagerung der Atome im Molecül beruhen kann, auf Verschiedenheit der chemischen Structur bei gleicher summarischer Zusammensetzung. Andrerseits bringt es allerdings die Grösse des Eiweissmolecüls mit sich, dass sich kleine Differenzen in der summarischen Zusammensetzung nicht mehr mit Sicherheit durch die Analyse feststellen lassen: auch die sorgfältigste Analyse ist bei einer so hohen Moleculargrösse nicht im Stande, über ein Plus oder Minus einiger Atome C, H etc. zu entscheiden. Vielfach gehen übrigens die festgestellten Differenzen über diese minimalen Werthe hinaus. Zu der Verschiedenheit der Constitution treten also noch Differenzen in der summarischen Zusammensetzung hinzu.

Von einer genaueren Kenntniss der Atomgruppen im Eiweissmolecül sind wir nun zwar noch weit entfernt, einige Thatsachen liegen indessen in dieser Richtung doch vor, die wir als völlig feststehend ansehen können. Wir wissen zunächst, dass ein kleiner Theil des Eiweissmolecüls in die Gruppe der aromatischen Substanzen gehört und zwar speciell der Benzolderivate, der weit grössere in die Reihe der Fettkörper. Das geht schon aus den bei der Oxydation des Eiweiss auftretenden Producten hervor, die hauptsächlich fette Säuren sind neben kleinen Mengen von Benzoësäure und Benzaldehyd. Eine weitere Förderung hat unsere Erkenntniss der Constitution des Eiweiss erfahren durch das Studium der Pankreasverdauung und Pankreasfäulniss.

W. Kühne hat zuerst festgestellt, dass das Eiweiss (Blutfibrin) bei der Digestion mit feinzerhackter Pankreasdrüse neben Pepton ansehnliche Mengen von Leucin, Tyrosin, Indol und einen mit Bromwasser sich violet färbenden Körper liefert, Nencki das Indol aus dem Eiweiss durch Pankreasfäulniss zuerst rein dargestellt. Einen dem Indol homologen Körper, das Skatol, fand dann Brieger in menschlichen Faeces als Zersetzungsproduct des Eiweiss; denselben Körper erhielt Nencki und, wie es scheint, auch Kühne, beim Schmelzen des Eiweiss mit Kali. An der weiteren Förderung der Lehre von der aromatischen Gruppe im Eiweissmolecül hat sich eine Reihe von Autoren betheiligt. Baumann machte die wichtige Entdeckung, dass das Eiweiss bei der Fäulniss Phenol liefert, nachdem schon pathologische Beobachtungen von E. Salkowski auf die Bildung desselben im Darmkanal unabhängig von Pflanzennahrung hingewiesen hatten. E. und H. Salkowski constatirten das Auftreten von zwei aromatischen Säuren, der Phenylessigsäure und der Phenylpropionsäure (Hydrozimmtsäure) bei der Fäulniss. Dieselben Autoren gewannen aus Hornsubstanz und Serumalbumin durch Fäulniss eine sogenannte aromatische Oxysäure, welche sich von der Phenylessigsäure dadurch unterscheidet, dass im Phenyl ein Wasserstoff durch OH ersetzt ist.

die Paraoxyphenylessigsäure. Baumann wies nach, dass diese aromatischen Oxysäuren aus dem Tyrosin stammen, welches zunächst in Ammoniak und Paraoxyphenylpropionsäure (Parahydrocumarsäure) zerfällt. Diese selbst geht bei fortgesetzter Fäulniss in die nächste niedere Säure, die Paraoxyphenylessigsäure über.

Es sind also im Eiweissmolecül wahrscheinlich mindestens 3 aromatische Gruppen enthalten:

I) Die Phenolgruppe. Dahin gehört das Tyrosin, die beiden aromatischen Oxysäuren und das aus ihnen hervorgehende Phenol und Kresol. Welche von diesen Substanzen sich in einem faulenden Gemisch findet, hängt von dem Grade der Fäulniss ab; als im Eiweiss präformirt ist nur die Tyrosingruppe anzusehen. Natürlich findet man auch häufig, ja fast regelmässig diese Substanzen neben einander.

II) Die Phenylgruppe. Dahin gehört die Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure, die vielleicht analog dem Tyrosin ursprünglich als Phenylamidoessigsäure und Phenylamidopropionsäure im Eiweiss enthalten sind.

III) Die Indolgruppe: Indol und Skatol. Ein Uebergang der einen dieser 3 Atomgruppen in die andere im Verlauf der Fäulniss ist unwahrscheinlich. Dagegen sind die beiden Repräsentanten einer jeden Gruppe einander homolog und es hängt von verschiedenen nur zum Theil bekannten Momenten ab, ob der eine oder der andere Körper sich in grösserer Menge bildet.

Ebenso, wie ausserhalb des Körpers bei der Fäulniss verläuft nun in der That auch die Zersetzung des Eiweiss im Darmkanal und vielleicht auch in den Geweben. Mit Sicherheit lässt sich dieses namentlich für den aromatischen Theil des Eiweissmolecüls behaupten. Alle dabei entstehenden Substanzen treten als solche oder in einer nur wenig veränderten Form im Harn auf, derart, dass über ihre Abstammung kein Zweifel sein kann.

I. Die Phenolgruppe. Das Tyrosin kommt als solches im normalen Harn nicht vor, dagegen finden sich seine Zersetzungsproducte im Harn, namentlich die Paroxyphenylessigsäure. Weiterhin finden sich die Zersetzungsproducte der Oxysäuren: das Phenol und Kresol in einer eigenthümlichen Weise gebunden. Alle Substanzen, welche die Phenolgruppe enthalten, verbinden sich im Körper nach der Entdeckung von E. Baumann mit Schwefelsäure zu Aetherschwefelsäure. Phenol und Kresol treten also als Phenolätherschwefelsäure und Kresolätherschwefelsäure auf.

II. Die Phenylgruppe. Phenylessigsäure ist bisher nicht im Körper beobachtet. Sie müsste sich im Harn mit Glycocoll verbunden finden als Phenacetursäure, entsprechend dem Verhalten eingegebener Phenylessigsäure. Die Phenylpropionsäure wird zu Benzoesäure oxydirt und erscheint als Hippursäure (E. und H. Salkowski).

III. Indol und Skatol oxydiren sich gleichfalls und verbinden

sich mit Schwefelsäure zu Indoxylschwefelsäure „Indican“ und Skatoxylschwefelsäure (Baumann, Brieger, Tiemann).

Man kann also die im Harn vorkommenden aromatischen Substanzen rückwärts zum Eiweiss verfolgen. Weit unbefriedigender sind unsere Kenntnisse über die Entstehung derjenigen Substanzen des Harns, welche der Fettreihe angehören. Von Spaltungsproducten des Eiweiss aus der Fettreihe sind eigentlich nur die Amidosäuren und die Xanthinkörper (G. Salomon) bekannt. Die im Harn vorkommenden Substanzen der Fettreihe können wir nicht aus diesen wenigen Spaltungsproducten ableiten, d. h. wir sind nicht im Stande, für ihre Entstehung irgend sichere Formeln aufzustellen oder sie ausserhalb des Thierkörpers aus dem Eiweiss darzustellen. Der Grund für diese Erscheinung ist ohne Zweifel der, dass diese der Fettreihe angehörenden Substanzen nicht aus einer einfachen Zerlegung des Eiweissmoleculs hervorgehen, sondern Trümmer desselben durch Synthesen, von denen uns bisher sehr wenig bekannt ist, zu neuen Körpern zusammentreten.

Einer besonderen Erörterung bedarf noch das Verhalten des Schwefels der Eiweisskörper. Der Schwefel ist aller Wahrscheinlichkeit nach in zwei Formen der Bindung im Eiweiss enthalten: beim Erhitzen mit Alkalien wird ein Theil des Schwefels als Schwefelalkali, ein anderer als schwefelsaures Alkali abgespalten, ein Theil des Schwefels ist also wohl als SO_3H-Gruppe im Eiweiss enthalten. Im Organismus geht der grösste Theil des Schwefels in Schwefelsäure über. Die Hauptmenge dieser verlässt den Körper durch die Nieren als schwefelsaures Salz, ein kleiner Theil an Phenol, Indoxyl, Skatoxyl gebunden, als Aetherschwefelsäure. Wieviel von der Schwefelsäure als solche erscheint, wieviel gebunden, hängt von der gerade im Körper vorhandenen Menge der schwefelsäurebindenden Substanzen ab. Der kleinere Theil des Schwefels tritt im Harn in Form einer noch unbekannten organischen Verbindung auf.

Ausser den Zersetzungsproducten des Eiweiss enthält der Harn nur noch Spuren der Zerfallsproducte von Lecithin und Nuclein, wie aus dem Vorkommen minimaler Menge Glycerinphosphorsäure hervorgeht. Wahrscheinlich rührt auch ein Theil der Phosphorsäure von dem Zerfall von Nuclein und Lecithin her. Dass auch Spuren von Zersetzungsproducten der Kohlehydrate oder diese selbst, Zucker oder ein dem Zucker sehr nahestehendes Oxydationsproduct, sich im Harn finden, ist kaum zweifelhaft, es sind aber eben nur Spuren. Die Oxalsäure des Harns braucht nicht nothwendig von den Kohlehydraten abzustammen. Für die Beschreibung der einzelnen im Harn gelöst vorkommenden Substanzen ist zunächst ein Unterschied gemacht zwischen constanten und normalen Bestandtheilen und den pathologischen resp. selten gefundenen.

Normale Bestandtheile des Harns.

A. Organische.

I. Substanzen, die der Reihe der Fettkörper angehören.

Harnstoff. — Harnsäure. — Xanthinkörper. — Kreatinin und Kreatin. — Oxalsäure. — Oxalursäure. — Flüchtige fette Säuren. — Glycerinphosphorsäure. — Schwefelcyansäure. — Milchsäure.

II. Körper der aromatischen Reihe.

Hippursäure und Benzoësäure. — Phenolschwefelsäure. — Kresolschwefelsäure. — Brenzcatechinschwefelsäure. — Paraoxyphenylessigsäure. — Parahydrocumarsäure. — Indoxylschwefelsäure. — Skatoxylschwefelsäure. — Kynurensäure.

III. Körper, die weder als der aromatischen noch der fetten Reihe zugehörig erwiesen sind.

Urobilin. — Schwefelhaltige organische Substanz des Harns. — Pepsin, linksdrehende Substanzen, Kryptophansäure, Extractivstoffe.

B. Unorganische.

Salzsäure. — Schwefelsäure. — Phosphorsäure. — Natrium. — Kalium. — Ammonium. — Magnesium. — Calcium. — Eisen. — Salpetersäure (und salpetrige Säure). — Wasserstoffsuperoxyd. — Gase. — Die letztgenannten unorganischen Substanzen sind nur in Spuren im Harn enthalten.

Die Hauptbestandtheile des normalen Harns sind Harnstoff und Kochsalz. Das Verhältniss zwischen diesen beiden ist in der Norm durchschnittlich, wie 2 : 1, unterliegt aber schon bei Gesunden Schwankungen, entsprechend den verschiedenen Lebensgewohnheiten und noch grösseren in Krankheiten; so ändert sich dieses Verhältniss namentlich im hohen Fieber, wo die Relation zwischen Harnstoff und Kochsalz, wie 30 : 1 werden kann; umgekehrt ist in der Periode der Entfieberung, namentlich bei der Pneumonie die Menge des Kochsalz vermehrt, so dass mitunter ebensoviel Kochsalz, wie Harnstoff ausgeschieden wird.

Dem entsprechend erhält man auch beim Verdunsten von Harn auf einem grossen flachen Uhrglas an der Luft oder im Vacuum einen grösstentheils krystallinischen Rückstand, in dem Harnstoff und Kochsalz, letzteres in Würfelform und Octaëderform mikroskopisch erkennbar sind.

§ 7. Verhalten des Harns zu Reagentien.

Gegen die hauptsächlichen Reagentien zeigt der Harn folgendes Verhalten:

1) Zusatz von Natronhydrat: Trübung, Ausscheidung von Erdphosphaten, allmälig krystallinische phosphors. Ammonmagnesia.

2) Zusatz von Säuren: Dunkelfärbung, namentlich beim Erwärmen, mitunter deutliche Rothfärbung; beim Stehenlassen krystallinische Ausscheidung von Harnsäure.

3) Chlorbaryum: weisser Niederschlag von phosphorsaurem und schwefelsaurem Baryt, der sich beim Ansäuern mit Salzsäure vermindert, indem der phosphorsaure Baryt sich auflöst.

4) Salpetersaures Silber: weisser Niederschlag von Chlorsilber und phosphorsaurem Silber, der sich bei Zusatz von Salpetersäure vermindert, indem das phosphorsaure Silber sich auflöst.

5) Bas. Bleiacetat (Bleiessig): dicker Niederschlag, der hauptsächlich Chlorblei, phosphorsaures und schwefelsaures Blei enthält, sowie den grössten Theil des Farbstoffs. Das Filtrat ist bei Zusatz hinreichender Menge von Bleiessig farblos oder fast farblos. Ausserdem enthält der Niederschlag noch manche nicht näher bekannte unkrystallisirbare Bestandtheile. Daher wird die Fällung des Harns mit Bleiessig häufig bei Darstellung von Substanzen aus demselben zur „Reinigung" des Harns angewendet.

6) Beim Kochen im Reagensglas behält der Harn seine saure Reaction und bleibt dann auch klar; mitunter wird die Reaction neutral oder alkalisch unter Trübung des Harns und Ausscheidung von Erdphosphaten in flockiger Form. Dieselben lösen sich in einer Spur Essigsäure leicht.

§ 8. Harnstoff. Urea, $\overset{+}{U}$r. CH_4N_2O. $CO\langle^{NH_2}_{NH_2}$

Molecculargewicht 60. Darin 28 Stickstoff = 46,66 pCt. Von Rouelle 1773 als Harnbestandtheil erkannt und in unreinem Zustand dargestellt „Extractum saponaceum Urinae", reiner dargestellt von Fourcroy und Vauquelin 1799.

1. Vorkommen: reichlich im Harn des Menschen (bis zu 4 pCt.) der Säugethiere, namentlich der Fleischfresser (bis zu 9 bis 10 pCt.) und der Amphibien, spärlich im Harn der Vögel und Reptilien (hier durch Harnsäure ersetzt). In kleinen Mengen ist der Harnstoff sehr verbreitet in fast allen thierischen Flüssigkeiten: Blut, Lymphe, Chylus, Humor aqueus, sowie in den Organen: Leber und Milz, bisher normal nicht gefunden in den Muskeln. Besonders reich an Harnstoff ist nach Meissner die Leber. Spätere Untersucher, Gscheidlen, Pekelharing, Munk fanden den Gehalt schwankend, bald den der Leber, bald den des Blutes grösser. Im Blut wurde 0,24 bis 0,53 p. M. Harnstoff gefunden, in der Leber 0,20 bis 0,46. Nach Hoppe-Seyler fehlt der Harnstoff in der Leber vollständig [1]). Grösser ist der Gehalt aller Flüssigkeiten und Organe des Körpers bei gehinderter Ausscheidung des Harnstoffs, so enthält die Oedem- und Ascitesflüssigkeit bei chronischer Nephritis weit mehr Harnstoff.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. V, S. 148.

2. *Darstellung.* I) Aus Harn empfiehlt sich die Darstellung nur, wenn sehr harnstoffreicher Harn zu Gebote steht, also namentlich Hundeharn bei Fleischfütterung. Man kann verschiedene Wege zur Darstellung einschlagen.

a) Der auf 0° abgekühlte Harn (dessen spec. Gewicht nicht unter 1040 betragen darf) wird mit kalter roher Salpetersäure, die etwas salpetrige Säure enthält, im Ueberschuss versetzt. Nach 24 Stunden wird die dickbreiige Masse von salpetersaurem Harnstoff mit der Saugpumpe abgesogen (zweckmässig durch Leinwandfilter), dann auf Thonplatten gebracht, welche den Rest der Mutterlauge absaugen. Der krystallinische, meistens farblose Rückstand wird in heissem Wasser gelöst (ist die Lösung stark gefärbt, so erwärmt man sie unter Zusatz von Thierkohle und filtrirt) und mit kohlensaurem Baryt neutralisirt, schliesslich etwas Aetzbaryt bis zur bleibenden alkalischen Reaction zugesetzt, dann CO_2 eingeleitet, abfiltrirt und eingedampft, von dem auskrystallisirten salpetersauren Baryt abgegossen; der nach weiterem Eindampfen auskrystallisirte Harnstoff wird abgepresst und aus absolutem oder mindestens 95 procent. Alkohol umkrystallisirt.

b) Der Harn — Hundeharn — wird im Wasserbad zur Syrupsconsistenz verdampft, dann erkalten gelassen; der nach 24 Stunden auskrystallisirte Harnstoff wird abgepresst und nochmals unter Zusatz von etwas Knochenkohle aus Alkohol umkrystallisirt. Ist der Harn nicht so reich an Harnstoff, so thut man gut, vorher die Phosphorsäure zu entfernen, indem man ihn so lange mit Barytmischung (siehe weiter unten bei der quantitativen Bestimmung) fällt, bis eine Probe des Filtrats sich auf Zusatz weiterer Barytlösung nicht mehr trübt, dann eindampft, mit Alkohol auszieht, filtrirt und den Auszug verdunstet.

Anstatt die salpetersaure Lösung mit Kohle, kann man auch die alkalische Lösung durch Zusatz von gelöstem übermangansaurem Kali entfärben und vom Mangansuperoxyd abfiltriren.

II) Künstliche Darstellung, beruhend auf der Umwandlung von cyansaurem Ammoniak in Harnstoff (1828 von Wöhler entdeckt: erstes Beispiel der künstlichen Darstellung eines vom thierischen Organismus gebildeten Körpers).

100 Grm. entwässertes Blutlaugensalz — Kaliumferrocyanür — (um dasselbe zu entwässern, erhitzt man die gröblich pulverisirte Substanz anhaltend auf dem Wasserbad oder Sandbad, zerreibt ab und zu in der Reibschale bis man ein feines gelblich-weisses Pulver erhält) werden mit dem halben Gewicht Braunstein — Mangansuperoxyd — innig gemischt und auf einer Eisenplatte erhitzt: die Masse wird teigig und verglimmt unter schwacher Feuererscheinung. Der zusammengesinterte Rückstand wird noch vor dem Erkalten zerrieben und in eine erwärmte Lösung von 50 Grm. schwefelsaurem Ammoniak geschüttet, einige Zeit erwärmt, dann filtrirt und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand besteht aus schwefelsaurem Kali, schwefelsaurem Ammoniak und Harnstoff; er wird mit starkem (95 proc.)

Alkohol ausgekocht, der den Harnstoff löst, die Salze zurücklässt. Der durch Destilliren und Verdunstung der alkoholischen Lösung erhaltene Harnstoff wird durch Umkrystallisiren aus starkem Alkohol gereinigt. Der so dargestellte Harnstoff sieht häufig etwas bläulich aus von Spuren beigemengter Ferrocyanverbindung, doch kommen diese nicht in Betracht.

Ausser dieser Bildungsweise des Harnstoffs sind noch eine ganze Reihe anderer bekannt, welche auf seine Constitution hinweisen, während die angegebene nur die nahe Beziehung desselben zur Cyansäure zeigt. Der Harnstoff entsteht nämlich, vollständig analog der Bildung anderer Amide, aus dem Chlorid und dem Aether der Kohlensäure durch Einwirkung von Ammoniak.

Chlorkohlenoxyd + Ammoniak = Harnstoff + Chlorammonium.
Phosgengas

$$COCl_2 + 4\,NH_3 = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2\,NH_4Cl$$

und

Kohlensäureäther + Ammoniak = Harnstoff + Alkohol.

$$CO\langle{}^{OC_2H_5}_{OC_2H_5} + 2\,NH_3 = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2\,.\,C_2H_5,\ OH$$

gerade so wie sich das Acetamid aus Acetylchlorid und Essigäther bei Einwirkung von Ammoniak bildet.

Diese beiden Reactionen characterisiren also den Harnstoff als das Amid der Kohlensäure, Carbonylamid, Carbamid.

Die Darstellung des Harnstoffs aus neutralem kohlensaurem Ammoniak durch Wasserentziehung analog der Bildung von Acetamid aus essigsaurem Ammoniak ist allerdings bisher nicht gelungen.

3. *Eigenschaften.* Der Harnstoff bildet meist langgezogene quadratische Prismen, bei schneller Krystallisation Nadeln, löst sich ausserordentlich leicht unter Temperaturerniedrigung in Wasser, bei 15° etwa in dem gleichen Gewicht, bei 100° in jedem Verhältniss, schmilzt daher, wenn er auch nur Spuren von Wasser enthält, bei 100°; weniger leicht, jedoch immer noch reichlich löst er sich in Alkohol, in heissem mehr, wie in kaltem. So gut wie unlöslich in wasserfreiem Aether, Benzol, beim Schütteln wässriger Harnstofflösung mit Aether geht jedoch etwas Harnstoff in den Aether über. Die wässrige Lösung reagirt vollkommen neutral.

Beim Erhitzen auf 100° schmilzt der Harnstoff, wenn er vollständig trocken ist, nicht, nimmt jedoch fortdauernd an Gewicht ab, und giebt geringe Mengen Sublimat. Vollkommen trockner Harnstoff schmilzt bei 132°; höher erhitzt giebt er reichlich Ammoniak ab, die Schmelze wird dann ziemlich plötzlich wieder fest. Diese Erscheinung erklärt sich durch die Spaltung in Cyansäure und Ammoniak. Die Cyansäure geht dabei sofort in die polymere Modification über, in

Cyanursäure $C_3O_3N_3H_3$. Man erhält die Cyanursäure aus diesem Rückstand rein durch Auflösen in kohlensaurem Natron, Entfärben mit Thierkohle und Fällen des Filtrates mit Salzsäure.

In einem gewissen Stadium der Zersetzung tritt ein Zwischenproduct auf „Biuret“, das Amid der Allophansäure nach der Gleichung:

2 Mol. Harnstoff = 1 Mol. Biuret + 1 Mol. Ammoniak.

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix} \qquad CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix} \quad = \quad \begin{matrix}CO\diagup NH_2\\ \diagdown\\ NH\\ \diagup\\ CO\diagdown NH_2\end{matrix} + NH_3$$

Das Biuret zeigt eine sehr characteristische Reaction mit Natronlauge und Kupfersulfat, welche der Peptonreaction vollständig gleicht: Die alkalisirte Lösung färbt sich bei Zusatz einiger Tropfen Kupfersulfat roth. Diese Reaction lässt sich zur Erkennung des Harnstoffs verwerthen.

4. *Verbindungen.* Der Harnstoff verbindet sich mit Säuren, Basen, namentlich Metalloxyden und Salzen. Alle diese Verbindungen sind moleculare, nicht substitutive; bei der Verbindung des Harnstoffs mit Salpetersäure z. B. tritt also nicht der Salpetersäurerest NO_2 an Stelle von einem Wasserstoff im Harnstoff, sondern der Harnstoff als solcher verbindet sich mit der Salpetersäure NO_3H als solcher ohne Austritt von Wasser.

Von Verbindungen des Harnstoffs mit Säuren sind beschrieben solche mit Salpetersäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Gallussäure. Von besonderem Interesse sind jedoch nur die Verbindungen mit Salpetersäure und mit Oxalsäure, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit zur Erkennung des Harnstoffs dienen.

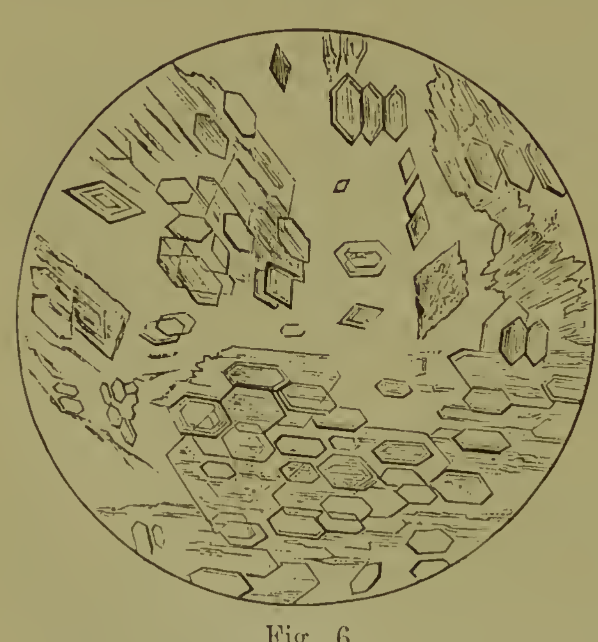


Fig. 6.
Salpetersaurer Harnstoff.

1) Salpetersaurer Harnstoff CON_2H_4, NO_3H scheidet sich bei Zusatz von Salpetersäure zu nicht zu verdünnter Lösung von Harnstoff in krystallinischer Form aus. Die Krystalle stellen bei langsamer Ausscheidung rhombische Tafeln dar mit dem spitzen Winkel 82°, den stumpfen Winkel 98°. Die Dickendimension dieser Tafeln ist oft sehr gering, die Winkel sind sehr häufig durch Flächen abgestumpft, es entstehen so sechsseitige Tafeln. Mitunter beobachtet man Zwil-

lingsformen, welche denen des Gypses ähnlich sind. Bei schneller Ausscheidung entstehen vorwiegend sechsseitige Tafeln, die nicht immer richtige Winkel zeigen; mikroskopisch treten die Krystalle dann meistens in „Geschieben" auf, welche nur an den freien Enden die Ausbildung der Krystallform erkennen lassen („dachziegelförmig" über einander gelagert). Der salpetersaure Harnstoff ist ziemlich leicht löslich in Wasser, dagegen sehr schwer löslich in salpetersäurehaltigem Wasser und in Alkohol. Die Verbindung lässt sich im Vacuum neben Schwefelsäure trocknen, zersetzt sich dagegen sehr leicht beim Erhitzen.

2) Oxalsaurer Harnstoff $(CON_2H_4)_2C_2H_2O_4 + H_2O$ entsteht wie die vorige Verbindung beim Vermischen concentrirter wässriger Lösungen von Harnstoff und Oxalsäure in Form eines schwerlöslichen krystallinischen Niederschlages; auch der oxalsaure Harnstoff bildet rhombische und sechsseitige Tafeln und ist namentlich in oxalsäurehaltigem Wasser und Alkohol schwer löslich.

Die Verbindungen des Harnstoffs mit Basen können hier übergangen werden; von Verbindungen mit Salzen sind besonders bemerkenswerth Verbindungen mit Salpetersäure + Quecksilberoxyd in wechselnden Verhältnissen, die sogleich näher besprochen werden sollen und eine Verbindung mit Kochsalz von der Zusammensetzung CON_2H_4, $NaCl + H_2O$, die man mitunter aus eingedampftem Harn in rhombischen Säulen erhält.

5. *Verhalten zu Fällungsmitteln.* Wässrige Lösungen von Harnstoff werden nicht gefällt und auch sonst in der Kälte nicht verändert durch Zusatz von Säuren (ausgenommen Salpetersäure und Oxalsäure), von ätzenden und kohlensauren Alkalien, von Salzen der Alkalien, und alkalischen Erden. Auch die meisten Metallsalze bewirken keine Niederschläge, namentlich nicht Eisenchlorid, Zinksulfat, Kupfersulfat und -acetat, neutrales und bas. Bleiacetat, Silbernitrat. Quecksilberchlorid, dagegen entstehen dicke weisse Niederschläge, welche Harnstoff, Quecksilber und Salpetersäure in wechselnden Verhältnissen enthalten, wenn man eine Harnstofflösung mit einer, nicht zuviel freie Säure enthaltenden, Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd versetzt. Nach Liebig entstehen je nach der Concentration der Harnstoff- und Quecksilberlösung 3 Verbindungen:

1) $(CON_2H_4)_2\ Hg_2\ (NO_3)_4$
2) $(CON_2H_4)_2\ Hg_3\ (NO_3)_6$
3) $(CON_2H_4)_2\ Hg\ (NO_3)_2 + 3\ HgO$.

Die letzte Verbindung bildet sich stets, wenn man eine verdünnte Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd in eine gleichfalls verdünnte, etwa 2procent. Lösung von Harnstoff allmälig eintropft nach der Gleichung

$$4\,Hg(NO_3)_2 + 2\,CON_2H_4 + 3\,H_2O.$$
$$2(CON_2H_4NO_3)_2Hg + 3\,HgO + 6\,NO_3H.$$

Bei dieser Umsetzung wird, wie man sieht, Salpetersäure

frei, ein Umstand, der bei der Benutzung dieser Reaction zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs von Bedeutung ist.

Berechnet man alles in dem Niederschlag enthaltene Quecksilber als Oxyd, so ergiebt sich zwischen Harnstoff und Quecksilberoxyd ein constantes Verhältniss von 60 : 432 oder 10 : 72.

6. *Zersetzungen und Reactionen des Harnstoffs.*

1) Der Harnstoff geht sehr leicht durch Aufnahme von Wasser in normales kohlensaures Ammoniak über.

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix} + 2H_2O = CO\begin{matrix}\diagup ONH_4\\ \diagdown ONH_4\end{matrix}$$

Diese Umwandlung „Hydratation" erfolgt

a) durch einfaches Erhitzen der wässrigen Lösung. Lösungen von reinem Harnstoff lassen sich, falls sie nicht übermässig concentrirt sind, zum Sieden erhitzen, ohne dass diese Umwandlung eintritt; sie beginnt aber allmälig beim Erhitzen einer Lösung auf 120° im zugeschmolzenen Rohr, schnell bei höheren Temperaturen. Immer ist mehrstündige Erhitzung nothwendig, wenn man etwa 0,1 Grm. Harnstoff auf diesem Wege vollständig zersetzen will.

b) Durch organisirte Fermente. Lässt man eine nicht zu dünne etwa 2procent. Lösung von Harnstoff an der Luft stehen, so trübt sie sich nach einigen Tagen, reagirt alkalisch, braust mit Säuren. Diese Umwandlung in kohlensaures Ammoniak beruht auf dem Hineingelangen von Bacterienkeimen. Sie erfolgt um so schneller, je unreiner die Harnstofflösung ist und rapid, wenn eine solche, noch mit Salzen und kleinen Mengen organischer Stoffe verunreinigte, Harnstofflösung mit einem Tropfen einer faulenden Flüssigkeit versetzt wird. Aus dem von Organismen erfüllten ammoniakalischen Harn von Blasencatarrh ist es Musculus gelungen, ein in Wasser lösliches, also nicht mehr organisirtes Ferment darzustellen, welches gleichfalls Harnstoff in kohlensaures Ammoniak überführt; dasselbe ist als ein Stoffwechselproduct der Bacterien zu betrachten. Durch Erhitzen zum Kochen und Abschluss von der Luft gelingt es, Harnstofflösung beliebig lange Zeit haltbar zu machen.

c) Durch Alkalien und Säuren. Erhitzt man etwas Harnstoff mit Natronlauge, so entwickelt sich reichlich Ammoniak, das an der Bläuung von vorgehaltenem Lacmuspapier, an der Nebelbildung beim Darüberhalten eines mit Salzsäure benetzten Glasstabes, an der Schwärzung eines mit Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxydul getränkten Papiers etc. leicht erkannt wird. Die entstehende Kohlensäure wird von der Natronlauge zurückgehalten.

Gegen Säuren ist der Harnstoff resistenter, wie gegen Alkalien; verdünnte Schwefelsäure wirkt auf Harnstoff nicht merklich ein: erhitzt man dagegen Harnstoff mit concentrirter Schwefelsäure, so entwickelt sich alsbald unter Aufschäumen Kohlensäure, das Ammoniak

wird von der Schwefelsäure zurückgehalten. Kohlensaure Alkalien wirken auf reinen Harnstoff nicht ein, wohl aber, wenn noch viel andere Substanzen in der Lösung enthalten sind, wie im Harn; auch solcher Harn, welcher keine Ammoniaksalze enthält, giebt beim Kochen mit kohlensauren Alkalien reichlich Ammoniak.

2) Durch Einwirkung salpetriger Säure zerfällt der Harnstoff in CO_2, N und H_2O nach der Gleichung:

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2\end{matrix} + N_2O_3 = CO_2 + 2H_2O + 2N_2$$

Diese Eigenschaft lässt sich als Reaction auf Harnstoff verwerthen.

Erwärmt man etwas Quecksilber mit Salpetersäure im Reagensglas und schüttet zu dem Gemisch eine Probe Harnstoff, so entsteht ein lebhaftes Aufschäumen unter Entwicklung eines farblosen Gases, während beim Erwärmen von Quecksilber mit Salpetersäure ohne Harnstoff bekanntlich rothe Dämpfe von salpetriger Säure auftreten.

3) Dieselbe Zersetzung erleidet der Harnstoff, wenn man ihn mit einer Lösung von unterchlorigsaurem oder unterbromigsaurem Natron zusammenbringt.

$$CON_2H_4 + 3\begin{matrix}\diagup Br \\ \diagdown Na\end{matrix}O = CO_2 + N_2 + 2H_2O + 3\begin{matrix}\diagup Na \\ \diagdown Br\end{matrix}$$

Auch diese Reaction geht ohne Erwärmen vor sich: mischt man eine Harnstofflösung mit einer frischbereiteten Lösung von Brom in Natronlauge, welche unterbromigsaures Natron enthält, so erfolgt sofort lebhaftes Aufschäumen unter Entwicklung eines farblosen Gases. Auf dieser Reaction beruht die Knop-Hüfner'sche Methode der Harnstoffbestimmung.

4) Eine sehr interessante Reaction zeigt der Harnstoff mit Silbernitrat. — Versetzt man eine Lösung von Harnstoff mit concentrirter salpetersaurer Silberlösung, dampft auf dem Wasserbad zum kleinen Volumen, so erstarrt die Flüssigkeit beim Erkalten zu einem Krystallbrei von cyansaurem Silber:

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2\end{matrix} + AgNO_3 = NO_3NH_4 + \begin{matrix}CO\diagdown \\ Ag\diagup\end{matrix}N$$

Harnstoff + Silbernitrat = Ammoniumnitrat + Silbercyanat.

Man kann also nicht allein von der Cyansäure zum Harnstoff übergehen, sondern auch umgekehrt vom Harnstoff zur Cyansäure.

5) Versetzt man eine Lösung von Harnstoff in etwa 3 Theilen concentrirter Furfurollösung mit wenigen Tropfen concentrirter Salzsäure, so erwärmt sich die Flüssigkeit, färbt sich allmälig prachtvoll purpurviolett und erstarrt alsbald zu einer festen braunschwarzen Masse. In alkoholischen Lösungen tritt dieselbe Erscheinung ein (H. Schiff[1]).

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. X. S. 773.

7. *Qualitativer Nachweis von Harnstoff.*

a) Im Harn. Im Harn ist der Harnstoff fast ausnahmslos in so grossen Mengen enthalten, dass sein Nachweis sehr leicht gelingt.

Man dampft etwa 50 Cub.-Ctm. oder bei sehr dünnem Harn 100 Cub.-Ctm. auf dem Wasserbade zur Syrupsconsistenz, vermischt den Rückstand noch heiss mit 100 bis 150 Cub.-Ctm. starkem Alkohol, verreibt die Masse in der Porzellanschaale sorgfältig, filtrirt nach dem Erkalten, verdunstet den alkoholischen Auszug, und versetzt den Rückstand nach völligem Erkalten mit kalter reiner Salpetersäure. Der sofort oder nach einigem Stehen abgeschiedene salpetersaure Harnstoff wird auf einer porösen Thonplatte abgesogen, und durch Behandeln mit kohlensaurem Baryt in Harnstoff übergeführt. Zur Prüfung desselben dient: 1) die Bildung von Biuret beim vorsichtigen Schmelzen im Reagensglas; 2) das Verhalten zu unterbromigsaurem Natron; 3) die Fällbarkeit der concentrirten Lösung durch concentrirte Oxalsäurelösungen oder Salpetersäure.

b) In anderen thierischen Flüssigkeiten.

Sehr viel schwieriger ist der Nachweis kleiner Mengen von Harnstoff in eiweisshaltigen thierischen Flüssigkeiten. Zur schliesslichen Isolirung dient stets die Fällung mit Salpetersäure, die für den Harnstoff in hohem Grade characteristisch ist, doch muss man stets den Harnstoff selbst aus der Verbindung darzustellen suchen. Abgesehen vom salpetersauren Guanidin kann der salpetersaure Harnstoff verwechselt werden mit salpetersauren Alkalien, namentlich salpetersaurem Natron. Eine concentrirte Lösung von Chlornatrium oder Chlorkalium giebt auf Zusatz von Salpetersäure eine krystallinische Fällung von salpetersaurem Natron resp. Kali und die Krystallformen des ersteren können sogar mikroskopisch eine gewisse Aehnlichkeit mit salpetersaurem Harnstoff haben. Nun sind aber Chloride ein regelmässiger Bestandtheil thierischer Flüssigkeiten; das Verfahren muss also die möglichste Entfernung derselben anstreben, auch noch aus einem anderen Grunde. Lösungen von Harnstoff, die Kochsalz enthalten, werden von Salpetersäure durchaus nicht so vollständig gefällt, wie Lösungen von reinem Harnstoff. Dass Eiweisskörper, Fette, Seifen und manche andere Substanzen vor dem Zusatz von Salpetersäure entfernt werden müssen, liegt auf der Hand. Man verfährt nun zweckmässig folgendermassen:

Die Flüssigkeit wird durch Zusatz von Essigsäure auf möglichst neutrale Reaction gebracht, mit dem 4fachen Volum starken Alkohol versetzt; nach mehrstündigem bis 24stündigem Stehen abfiltrirt, das Coagulum nachgewaschen, und der alkoholische Auszug bei gelinder Wärme verdampft, nochmals mit absolutem Alkohol aufgenommen, um Reste von Eiweiss und Pepton zu entfernen; der alkoholische Auszug filtrirt und verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst: man erhält meistens eine trübe Lösung. Dieselbe wird tropfenweise mit bas. Bleiacetat versetzt, so lange der Niederschlag noch merklich an Menge zunimmt, alsdann vorsichtig mit kohlensaurem Ammon, gut umgerührt. Die Flüssigkeit setzt sich jetzt ganz klar über dem flockigen Niederschlag ab; man filtrirt, leitet einen starken Strom von Schwefelwasserstoff ein, filtrirt wieder, nachdem sich das Schwefelblei gut abgesetzt hat, verdunstet das Filtrat und nimmt nochmals mit einer kleinen

Menge absoluten Alkohol auf. Der alkoholische Auszug wird verdunstet: der Rückstand muss sich jetzt ganz klar in Alkohol lösen: thut er das nicht, so wird die Behandlung mit absolutem Alkohol so lange wiederholt, bis man einen in absolutem Alkohol ganz klar löslichen Rückstand erhält; schliesslich wird der Alkohol wieder verdunstet und der am besten auf 0° abgekühlte Rückstand mit Salpetersäure versetzt; häufig ist die Menge des erhaltenen salpetersauren Harnstoffs so gering, dass man weitere Reactionen zur Bestätigung damit nicht anstellen kann, doch versäume man nie, die Krystalle auf Gehalt an Alkalisalzen zu prüfen, indem man sie auf dem Deckel eines Platintiegels oder auf einem Platinblech erhitzt: es darf kein Rückstand bleiben. Kleine Mengen von geschmolzenen Alkalisalzen entziehen sich indessen leicht der Wahrnehmung: man bringt daher in den Platindeckel einige Tropfen Wasser, erwärmt, prüft die Reaction: sie darf nicht alkalisch sein (reagirt der Rückstand alkalisch, so enthält der Niederschlag salpetersaures Alkali) und versetzt die Lösung mit Silberlösung; sie darf darf dadurch nicht gefällt werden.

Meistens wird man auch das Gewicht des erhaltenen salpetersauren Harnstoff bestimmen wollen. Man bringt zu dem Zweck die Krystalle auf ein Filter und wäscht mit etwas Alkohol nach, trocknet über Schwefelsäure, wägt, bringt dann dass Filter sammt dem salpetersauren Harnstoff in einen gewogenen Platintiegel und verascht: der feuerbeständige Rückstand wird abgezogen.

8. *Quantitative Bestimmung.* Es sind dazu eine grosse Reihe von Methoden angegeben, von denen hier nur die wichtigeren näher besprochen werden sollen.

I. Die Bestimmung des Harnstoffs durch Titriren mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd nach Liebig[1]).

A. Princip. Setzt man zu einer verdünnten, etwa 2procent. Lösung von Harnstoff eine verdünnte Quecksilberlösung, so entsteht ein weisser voluminöser Niederschlag, von der Formel $2CON_2H_4 . (NO_3)_2 Hg + 3HgO$. Derselbe enthält also Harnstoff und Quecksilberoxyd in dem Verhältniss von 60 : 432 oder 10 : 72. Eine Lösung, die 72 Grm. Quecksilber in Salpetersäure gelöst und hinreichend verdünnt enthält, fällt also 10 Grm. Harnstoff vollständig aus und verdünnt man die Quecksilberlösung auf 1 Liter, so fällt jeder Cub.-Ctm. derselben 10 Milligrm. Harnstoff.

Die Umsetzung von Harnstoff und salpetersaurem Quecksilber erfolgt nach der Gleichung

$$2CON_2H_4 + 4[(NO_3)_2 Hg] + 3H_2O =$$
$$2CON_2H_4 . (NO_3)_2 Hg + 3HgO + 6NO_3H$$

Bei der Umsetzung wird, wie man sieht, Salpetersäure frei, welche lösend auf den Niederschlag wirkt: filtrirt man eine Probe einer solchen Mischung, so giebt das Filtrat, so lange die Quecksilberlösung nicht im Ueberschuss zugesetzt ist, mit kohlensaurem Natron einen weissen Niederschlag, der aus der oben angegebenen Verbindung be-

[1]) Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 85. S. 259.

steht. Ueberschreitet man im Quecksilberzusatz das angegebene Verhältniss wesentlich, so giebt nun das Filtrat keinen weissen Niederschlag mehr mit kohlensaurem Natron, sondern einen durch Beimischung von Oxyd gelbgefärbten. Man ist also im Stande, wenn man allmälig Quecksilberlösung zu einer Harnstofflösung von unbekanntem Gehalt hinzusetzt, den Punkt genau zu treffen, bei welchem eben etwas Quecksilber im Ueberschuss vorhanden ist: derselbe giebt sich durch die gelbliche Färbung des Niederschlages zu erkennen und man kann dann aus der Menge der verbrauchten Quecksilberlösung zurückschliessen auf die Menge des Harnstoffs. Es würde nun nicht ausführbar sein, wenn man eine Bestimmung machen will, fortdauernd Proben abzufiltriren; da man dabei immer einen erheblichen Antheil der Mischung verbraucht, würde die Bestimmung zu ungenau werden. Man trägt daher Tröpfchen der Mischung sammt dem Niederschlag in eine Lösung von kohlensaurem Natron ein und beobachtet, ob der Niederschlag eine gelbe Färbung annimmt.

Damit die Endreaction, die gelbliche Färbung deutlich hervortritt, ist ein gewisser Ueberschuss an Quecksilber erforderlich. Derselbe ist nicht unbedeutend und das unterscheidet die Methode der Harnstoffbestimmung nach Liebig von fast allen anderen Titrirmethoden: in der Regel ist der zur Hervorbringung der „Endreaction“ erforderliche Ueberschuss so geringfügig, dass man ihn bei Herstellung der Titrirflüssigkeit nicht berücksichtigt, sondern die Substanz, um die es sich handelt, in der Menge abwägt, wie sie durch die Umsetzungsgleichung erfordert wird. Hier ist dagegen ein grösserer Ueberschuss nöthig. Nach Liebig muss der „Ueberschuss“ für jeden Cub.-Ctm. der Quecksilberlösung 5,2 Milligrm. Quecksilberoxyd betragen, (vorausgesetzt, dass man eine Harnstofflösung von 2 pCt. damit titriren will), also für 1 Liter 5,2 Grm. Oxyd. Somit muss der ganze Gehalt der zum Titriren bestimmten Lösung an Quecksilberoxyd im Liter $72{,}0 + 5{,}2 = 77{,}2$ Grm. betragen. Diese Zahl ist in der neuesten Zeit durch viele sorgfältig Versuche (Pflüger, Gruber) bestätigt[1]).

Eine Quecksilberlösung, von der 1 Cub.-Ctm. 10 Milligrm. Harnstoff entsprechen soll, muss also 77,2 Grm. Quecksilberoxyd im Liter enthalten.

B. Herstellung der Quecksilberlösung.

Erstes Verfahren. Man geht bei der Darstellung am besten

---

[1]) Dabei ist jedoch nicht zu übersehen, dass in der Erkennung der gelben Färbung dem subjectiven Ermessen immer ein gewisser Spielraum bleibt: der Eine wird bei einer schwachen Gelbfärbung schon von dem Eintritt der Endreaction überzeugt sein, der Andere eine solche darin noch nicht sehen, sondern zu seiner Beruhigung ein kräftigeres Gelb verlangen; aus diesem Grunde kann die Zahl kleinen Schwankungen unterliegen. Pflüger fand den Gehalt seiner Quecksilberlösung an Oxyd schwankend zwischen 77,08 Grm. bis 77,42 Grm., also auch immerhin in sehr engen Grenzen.

vom Quecksilberoxyd aus und kann das käufliche Präparat benutzen, wenn es, auf dem Platinblech erhitzt, keinen sichtbaren Rückstand giebt; nur das officinelle Hydrargyrum oxydatum flavum via humida paratum ist geeignet, das rothe Quecksilberoxyd unbrauchbar, weil es sich zu schwer in Salpetersäure löst.

Man wägt 77,2 Grm. des einige Stunden bei 100° in einer flachen Porzellanschale getrockneten Präparates in einer Porzellanschale ab. Zum Abwägen ist eine chemische Analysenwage nicht erforderlich, vielmehr eine solche, die noch auf 1 Centigr. zieht, ausreichend, vorausgesetzt, dass sie sonst zuverlässig ist. Man übergiesst das Quecksilberoxyd mit reiner, von Salzsäure freier verdünnter Salpetersäure (die officinelle Säure von 1,2 spec. Gew. mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt), setzt die Schale auf das Wasserbad und fügt unter fortwährendem starkem Rühren Salpetersäure hinzu, bis das Quecksilberoxyd sich vollständig gelöst hat (statt dessen kann man auch zweckmässig die Lösung in einer Reibschale vornehmen, indem man die Auflösung durch Reiben mit dem Pistill befördert), und dampft die Lösung auf dem Wasserbad zur Syrupconsistenz ein, um die überschüssige Salpetersäure möglichst zu entfernen (es sind hierzu mehrere Stunden erforderlich). Nunmehr ist die Lösung auf 1 Liter zu verdünnen. Die Verdünnung muss mit Vorsicht geschehen: würde man z. B. die Lösung in eine grössere Quantität Wasser hineingiessen, so würde sich eine grosse Menge basisches salpetersaures Quecksilberoxyd unlöslich ausscheiden und der Gehalt der Lösung somit nicht mehr richtig sein. Man verfährt am besten so, dass man destillirtes Wasser in kleinen Antheilen in die noch warme Quecksilberlösung einrührt, bis etwa auf ½ Liter; alsdann bringt man die Lösung in einen trockenen Literkolben, spült die Schale nach, setzt weiterhin Wasser unter beständigem Umrühren hinzu bis zur Marke, lässt die Lösung mindestens 12 Stunden stehen, damit sie Zimmertemperatur annehme, und füllt vollends bis zur Marke auf. Die Lösung ist dann nach gutem Umschütteln zum Gebrauch fertig.

Zweites Verfahren. Die Schwierigkeit des ersten Verfahrens liegt darin, dass sich die Ausfällung von basisch salpetersaurem Quecksilberoxyd schwer vermeiden lässt und dass es schwer hält, ganz reines Quecksilberoxyd im Handel zu bekommen. Auch ist es immer sehr wünschenswerth, die Richtigkeit der Lösung durch einen Versuch zu controliren. Man verfährt daher, namentlich wenn das Quecksilberoxyd nicht ganz rein ist, besser etwas anders.

Man wägt 86 Grm. Oxyd, das in diesem Falle nicht bei 100° getrocknet, sondern nur lufttrocken zu sein braucht, ungefähr ab, löst in Salpetersäure etc., wie beim ersten Verfahren und verdünnt allmälig auf 1100 Cub.-Ctm. im Messcylinder. Nachdem die Lösung 24 Stunden gestanden, wird sie in einen zweiten trockenen Cylinder filtrirt. Der Wirkungswerth dieser Lösung muss festgestellt werden. Da die fertige Quecksilberlösung sich mit den nöthigen Cautelen, die später angegeben werden sollen, gut aufbewahren lässt, so ist es sehr zweckmässig, grössere Mengen Quecksilberlösung auf einmal zu machen, also beispielsweise

400 Grm. Oxyd zu nehmen und auf 5100 Cub.-Ctm. zu verdünnen oder 790 Grm. auf 10100 Cub.-Ctm.

Pflüger[1]) empfiehlt statt dessen vom chemisch reinen Quecksilber auszugehen und entweder die Lösung empirisch zu stellen oder genau die richtige Quantität Quecksilber zu nehmen. Im ersten Fall wird das Quecksilber gelöst und die Lösung nach Verjagen der freien Salpetersäure zweckmässig bis zum spec. Gewicht von 1,0998 bis 20,5° C. verdünnt. Pflüger empfiehlt hierzu ein besonderes Aräometer, das die Bestimmung bei verschiedenen Temperaturen gestattet. „Mercurimeter zur Harnstoffanalyse[2]).“ Die Lösung ist alsdann noch etwas zu concentrirt. — Will man von vornhein richtige Lösung herstellen, so wägt man 71,5 Grm. Quecksilber ab. Da das Abwägen sehr schwer ist, so hat Pflüger hierzu besondere „Quecksilbermessröhrchen für die Harnstoffanalyse“ anfertigen lassen, welche bei 15° C. genau 71,5 Grm. Quecksilber fassen.

C. Feststellung des Gehaltes „Titers“ der Quecksilberlösung. Man bedarf hierzu einer genau 2procent. Harnstofflösung.

Käuflicher Harnstoff wird im Kolben mit absolutem Alkohol übergossen und auf dem Wasserbad erhitzt; man setzt zweckmässig nur soviel Alkohol hinzu, dass ein Theil des Harnstoffs ungelöst bleibt. Die filtrirte Lösung wird kalt gestellt, nach 24 Stunden abgegossen, die ausgeschiedenen Harnstoffkrystalle auf Filtrirpapier gebracht, abgepresst, an der Luft oder im Exsiccator getrocknet.

Reiner Harnstoff verbrennt auf dem Platinblech ohne Rückstand; die wässrige Lösung wird weder durch Silbernitrat, noch durch Chlorbaryum und Salzsäure getrübt; mit kohlensaurem Natron im Reagensglas erhitzt, giebt sie keinen merklichen Ammoniakgeruch. — Genügt der Harnstoff diesen Proben nicht, so muss er nochmals aus Alkohol absolutus umkrystallisirt werden.

Etwa 2½ Grm. Harnstoff bringt man auf einem flachen Uhrglas ausgebreitet neben Schwefelsäure unter die Glocke der Luftpumpe und wägt nach 24 Stunden, setzt wieder unter die Glocke und wägt nach abermals 24 Stunden etc., bis die Wägungen keine weitere Abnahme bemerken lassen[3]). Nunmehr wägt man auf einem Uhrglas 2 Grm. Harnstoff genau ab, schüttet denselben in ein Bechergläschen, spült die hängengebliebenen Krystalle mit Wasser in das Bechergläschen und löst in nicht zu viel Wasser auf. Die Lösung giesst man in ein Messkölbchen von 100 Cub.-Ctm., spült das Bechergläschen mehrmals nach und füllt schliesslich bis zur Marke auf 100 Cub.-Ctm. auf.

Von dieser Harnstofflösung misst man 10 Cub.-Ctm. mit der Messpipette ab, bringt sie in ein Becherglas und lässt von der in einer Bürette befindlichen Quecksilberlösung 19 bis 19.5 Cub.-Ctm. in einem continuirlichen Strahl zufliessen. Nunmehr prüft man, ob diese Quantität Quecksilber schon zur Fällung des Harnstoffs ausreicht.

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 21. S. 248.

[2]) Von Geissler's Nachfolger in Bonn zu beziehen.

[3]) Trocknen bei 100° ist unzulässig, da hierbei fortdauernd Gewichtsabnahme stattfindet.

Zu dem Zweck bringt man einige Tropfen der Mischung in ein Uhrglas, das auf einer schwarzen Unterlage steht und lässt von dem Rande des Uhrglases einige Tropfen verdünnte kohlensaure Natronlösung zufliessen, am besten aus einer Kautschukpipette. Behält die Mischung nach einigen Minuten ihre weisse Farbe, so muss der Zusatz von Quecksilberlösung vermehrt werden und dies so lange, bis in einer neuen Probe aus dem Becherglas nach dem Zufliessen von kohlensaurem Natron eine deutliche Gelbfärbung entsteht: man sieht die Färbung am besten, wenn man senkrecht darauf sieht.

Hat man nun z. B. gefunden, dass zur Erreichung der Endreaction 19,7 Cub.-Ctm. erforderlich sind, so wiederholt man den Versuch, indem man jetzt von vornehrein 19,7 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung hinzufliessen lässt, und die Reaction anstellt. Stimmt diese und eine dritte Bestimmung überein, so kann man sie für richtig halten und die Quecksilberlösung entsprechend verdünnen. Man erfährt den für je 1 Liter erforderlichen Wasserzusatz nach dem Ansatz:

19,7 : 0,3 [1]) = 1000 : x

x also = 15,2 Cub.-Ctm.

Man misst nun 1 Liter Quecksilberlösung ab, giesst in eine trockene Flasche und setzt aus einer Bürette 15,2 Cub.-Ctm. Wasser zu, schüttelt durch.

Führt man die Titerstellung der Lösung in dieser Weise aus, so enthält nach Gruber[2]) 1 Liter einer solchen Quecksilberlösung, von der 1 Cub.-Ctm. — 0,1 Harnstoff entspricht, genau die von Liebig angegebene Menge Quecksilberoxyd, nämlich 77,2 Grm. Man kann also, wenn man in der angegebenen Weise titrirt, die Lösung nach dem ersten Verfahren herstellen.

Die Quecksilberlösung hält sich sehr lange ohne Aenderung des Titers, wenn man sie vor Licht geschützt in Glasstöpselflaschen aufbewahrt, welche ganz damit angefüllt sind, also etwa in Flaschen von $^1/_2$ bis 1 Liter Inhalt. Enthält die Flasche ein grosses Luftvolumen oder wird sie öfters geöffnet, so zersetzt sich die Lösung unter Abscheidung von basischem Salz (Pflüger).

D. Ausführung der Bestimmung im Harn. Für den Harn entsteht eine Complication durch seinen constanten Gehalt an phosphorsauren Salzen, da diese gleichfalls durch Quecksilberlösung gefällt werden. Man muss also vorher die Phosphorsäure entfernen. Dieses geschieht nach Liebig's Vorschrift durch ein Gemisch, das aus zwei Volumina einer kaltgesättigten Lösung von Aetzbaryt und einem Volumen gleichfalls kaltgesättigter Lösung von salpetersaurem Baryt besteht.

Man stellt die Lösung her, indem man 1 Theil Aetzbaryt ($BaH_2O_2 + 8H_2O$) in 10 Theilen Wasser unter Erwärmen löst, nach dem Erkalten etwas Barythydrat zusetzt und heftig schüttelt, zur Ausscheidung des Ueberschusses von Aetzbaryt aus der übersättigten Lösung. Ebenso wird die Lösung von salpetersaurem Baryt

[1]) Differenz zwischen 20 und 19,7.

[2]) Zeitschr. f. Biolog. Bd. 17. S. 77.

hergestellt. Die Mischung nach den angegebenen Volum-Verhältnissen braucht nur annähernd zu sein.

Zur Fällung der Phosphorsäure füllt man eine Messpipette von 20 oder 25 Cub.-Ctm. durch Ansaugen 2 mal mit Harn, nachdem man sie vorher mit demselben Harn ausgespült hat, lässt in ein trockenes Bechergläschen fliessen, dann nach gutem Ausspülen einmal mit der Barytmischung und lässt diese zum Harn zufliessen. Es entsteht dabei ein Niederschlag, der vorwiegend aus phosphorsaurem und schwefelsaurem Baryt besteht. Nach einigen Minuten filtrirt man durch ein trockenes Filter in ein trockenes Bechergläschen oder Cylinder. Von dem klaren Filtrat misst man 15 Cub.-Ctm. zur Bestimmung ab. Diese 15 Cub.-Ctm. entsprechen 10 Cub.-Ctm. Harn, da die Mischung zu $^2/_3$ aus Harn besteht. Dabei ist allerdings die Voraussetzung gemacht, dass das Volumen des Niederschlags vernachlässigt, gleich Null gesetzt werden kann, eine Voraussetzung, die nicht ganz streng richtig ist, aber ohne merklichen Fehler gemacht werden kann. Zu den abgemessenen 15 Cub.-Ctm. lässt man die Quecksilberlösung aus der Bürette zufliessen und prüft von Zeit zu Zeit einen Tropfen der Mischung mit kohlensaurem Natron.

Bezüglich der Menge Quecksilberlösung, die man zusetzen soll, giebt das spec. Gewicht des Harns einigen, wiewohl nicht sehr sicheren Anhalt. Handelt es sich nicht um Fieberharn, so kann man bei einem spec. Gewicht von 1020 etwa 18 bis 20 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung zusetzen, ehe man prüft; ein Fieberharn von gleichem spec. Gewicht würde weit mehr erfordern.

Hat man den Endpunkt, die „Gelbfärbung“ erreicht, so wiederholt man die Bestimmung, indem man nunmehr die ganze vorher verbrauchte Quecksilbermenge auf einmal zufliessen lässt. Diese Controle ist nach den Untersuchungen von Pflüger (s. weiter unten) geboten, erfordert übrigens wenig Zeit. Wo die Harnstoffmenge annähernd bekannt ist, wie bei manchen Stoffwechseluntersuchungen, kann man mit dem Zusatz der Quecksilberlösung auf einmal bis dicht an die Grenze herangehen.

Die Erkennung der Endreaction ist im Harn oft etwas schwieriger, wie in Harnstofflösungen; namentlich bei stark gefärbtem Harn lassen sich Anfänger mitunter durch die Eigenfarbe des Harns täuschen. Man suche jedenfalls möglichst günstige Beleuchtung. Gallenfarbstoff schadet wenig, da er durch die Barytmischung grösstentheils gefällt wird.

E. Berechnung der Harnstoffmenge. — Correction bei dünneren Lösungen. Die Berechnung der Harnstoffmenge aus dem Verbrauch an Quecksilberlösung ist sehr einfach: Die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. ergiebt den Gehalt an Harnstoff für 1 Liter Harn in Grammen. Hat man beispielsweise bis zum Eintreten der Endreaction 19,7 Cub.-Ctm. gebraucht, so enthält der Harn 19,7 Grm. Harnstoff pro Mille oder 1,97 pCt.

Diese Zahl bedarf indessen einer Correctur, wenn die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. sich sehr erheblich von 30 Cub.-Ctm. ent-

fernt. Dieses ist wiederum ein Punkt, in dem sich die Liebig'sche Harnstoffbestimmung von allen anderen Titrirmethoden zu ihrem Nachtheil unterscheidet, dass sie streng genommen nur für 2procent. Lösungen unmittelbar richtig ist, während die sonst gebräuchlichen Titrirmethoden innerhalb sehr weiter Grenzen gelten und nur bei excessiver Verdünnung eine Correctur erfordern. Der Grund liegt darin, dass bei den anderen Titrirmethoden der Ueberschuss des Reagens, welcher zur Hervorrufung der Endreaction über die durch die chemische Umsetzungsformel angegebene Menge hinaus erforderlich ist, minimal, ja selbst verschwindend klein ist, bei der Harnstoffbestimmung dagegen ganz erheblich.

Nach dem früher Erörterten enthält jeder Cub.-Ctm. Quecksilberlösung 5,2 Milligrm. Quecksilberoxyd über die, durch die chemische Gleichung erforderte Menge. Setzen wir nun zu 10 Cub.-Ctm. 2procent. Harnstofflösung 20 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung, so enthält die Mischung $20 \times 5{,}2 = 104$ Milligrm. überschüssiges Oxyd. Dieser Ueberschuss vertheilt sich auf 30 Cub.-Ctm., jeder Cub.-Ctm. der Mischung enthält somit 3,47 Milligrm. überschüssiges Oxyd. — Nehmen wir nun 10 Cub.-Ctm. einer 1procent. Harnstofflösung und setzen dazu 10 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung, so ist die Menge des überschüssigen Oxydes $10 \times 5{,}2 = 52$ Milligrm. und diese vertheilen sich auf 20 Cub.-Ctm., jeder Cub.-Ctm. enthält somit 2,6 Milligrm. überschüssiges Oxyd, also zu wenig zur Hervorrufung der Endreaction. Bei dünneren Harnstofflösungen muss man somit etwas mehr Quecksilber zur Hervorbringung der Endreaction zusetzen. Den dadurch bedingten Fehler corrigirt man nach Liebig auf folgendem Wege. Man zieht bei Verwendung von 15 Cub.-Ctm. Harnbarytlösung die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. von 30 ab und dividirt den Rest durch 5. Die so erhaltene Zahl stellt die Zehntelcubctm. dar, die man von der wirklich gebrauchten abziehen muss.

Die Correction für obige 19,7 Cub.-Ctm. würde also lauten: $30 - 19{,}7 = 10{,}3$. $\frac{10{,}3}{5}$ = rund 2. Also sind 2 Zehntel abzuziehen und die corrigirte Zahl lautet somit 19,5. Auch wenn man für 15 Cub.-Ctm. mehr als 30 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung verbraucht, ist die Zahl nicht ohne Weiteres richtig. Verbraucht man mehr als 30 Cub.-Ctm., so macht man zweckmässig eine zweite Bestimmung, für welche man den Harn vor der Fällung mit Barytmischung entsprechend verdünnt, also etwa 2 Vol. Harn, 1 Vol. Wasser oder gleiche Volumina.

F. Modificationen der ursprünglichen Liebig'schen Methode.

1) Verfahren von Neubauer. Dasselbe unterscheidet sich vom ursprünglich Liebig'schen nur durch die Art der Reactionsanstellung. Nach Neubauer bringt man 1 Tropfen der Quecksilbermischung und 1 Tropfen kohlensaures

Natron neben einander und lässt die Tropfen zusammenfliessen. Nach Gruber[1]) tritt bei diesem Verfahren die Endreaction viel früher ein: 10 Cub.-Ctm. einer 2procent. Harnstofflösung erforderten nicht 20 Cub.-Ctm. einer richtig gestellten Quecksilberlösung, sondern nur 17. Bei diesem Verfahren muss also die Quecksilberlösung weit dünner sein und der Titer empirisch gestellt werden. Das erste Verfahren, zur Darstellung der Quecksilberlösung, schliesst sich dadurch aus.

2) Verfahren von Hoppe-Seyler. Man lässt die Quecksilberlösung einfliessen, bis man eine weitere Vermehrung des Niederschlages nicht bemerken kann, bringt einige Tropfen Sodalösung in ein Uhrglas, das auf einer schwarzen Unterlage steht, und lässt einen Tropfen der Quecksilberharnmischung in die Sodalösung einfliessen, wartet einige Secunden. Tritt keine Gelbfärbung ein, so fügt man von Neuem 1/2 bis 1 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung zu der Harnbarytmischung und prüft wieder. Kann man in der Sodalösung die weiteren Proben nicht mehr deutlich von den früheren unterscheiden, so schüttet man sie mit den eingebrachten Proben in die zu titrirende Harnbarytmischung zurück, giesst aufs Neue Sodalösung in das Uhrglas und verfährt weiter, wie vorher. Nimmt endlich der in die Sodalösung einfliessende Tropfen der Mischung nach einigen Secunden eine gelbliche Färbung an, so stumpft man die freie Säure in der Mischung soweit ab, dass die Reaction schwach sauer bleibt und lässt abermals einen Tropfen der Mischung in die Sodalösung einfliessen; tritt jetzt keine Gelbfärbung ein, so ist noch ein geringer weiterer Zusatz der Quecksilberlösung erforderlich, um die Endreaction zu erreichen. Das Hoppe-Seyler'sche Verfahren hat nach Gruber[2]) vor dem ursprünglich Liebig'schen den Vorzug grösserer Empfindlichkeit (Genauigkeit), erfordert allerdings etwas mehr Zeit. Auch beim Hoppe-Seyler'schen Verfahren tritt die Endreaction etwas zu früh ein, auch hier muss man also eine etwas dünnere Quecksilberlösung wählen, wenn 10 Cub.-Ctm. der Quecksilberlösung genau 0,1 Harnstoff entsprechen sollen. Nach Gruber sind 74,88 Grm. Quecksilberoxyd im Liter erforderlich[3]).

3) Verfahren von Pflüger[4]). Pflüger hat, aufmerksam gemacht durch grosse Differenzen in den Angaben verschiedener Beobachter bei derselben Harnstofflösung, constatirt, dass es auf das Resultat von grossem Einfluss ist, wie man die Quecksilberlösung zu der Harnstofflösung hinzusetzt und wie man neutralisirt. Verfährt man nach Hoppe-Seyler „alternirend“, so tritt die Endreaction erheblich früher ein, als wenn man die Quecksilberlösung in einem Strahl „continuirlich“ zusetzt, dann neutralisirt und die Endreaction

---

[1]) M. Gruber, Zeitschr. f. Biol. Bd. XVII. S. 78.

[2]) l. c. S. 101.

[3]) Ich bin mit Gruber der Ansicht, dass Liebig nicht neutralisirt hat, wie Pflüger meint, ich habe schon vor 10 Jahren gelegentlich darauf hingewiesen. Virchow's Arch. Bd. 52. S. 59, letzte Zeile.

[4]) Pflüger's Arch. Bd. 21. S. 248.

anstellt. Fehler können besonders dadurch entstehen, dass man den Titer der Quecksilberlösung nach dem continuirlichen Verfahren feststellt, beim Titriren der Harnbarytmischung selbst aber alternirend verfährt. Nach Pflüger ist ausserdem die genaue Neutralisirung der Quecksilbermischung von grosser Wichtigkeit.

Die von Pflüger benutzte Quecksilberlösung hat den von Liebig angegebenen Gehalt. Zum Neutralisiren benutzt Pflüger eine Lösung von reinem kohlensauren Natron, die 53 Grm. im Liter enthält. (Das kohlensaure Natron erhält man leicht durch Erhitzen von doppelt kohlensaurem Natron im Sandbad). Die Lösung befindet sich in einer Bürette. Zur Anstellung der Endreaction benutzt Pflüger in Wasser aufgeschwemmtes doppelt kohlensaures Natron, das sich auf einer Glasplatte oder in einem Uhrglas mit dunkler Unterlage befindet.

Bei der Ausführung der Titrirung setzt man nahezu die ganze erforderliche Menge Quecksilberlösung hinzu, neutralisirt dann möglichst genau mit kohlensaurem Natron und stellt die Endreaction an. Entsteht noch keine Gelbfärbung, so setzt man noch etwas Quecksilberlösung hinzu und neutralisirt wieder genau, prüft auf Eintritt der Reaction. Die Pflüger'sche Methode ist die umständlichste, aber auch die genaueste. Für klinische Zwecke ist indessen die ursprüngliche Liebig'sche ausreichend.

Pflüger legt Werth darauf, dass die erforderliche Quecksilberlösung bis auf einen ganz geringen Rest auf einmal zugesetzt und nur einmal neutralisirt werde. Handelt es sich um Harn von ganz unbekannter Concentration, so ist dieses natürlich durch eine Bestimmung nicht zu erreichen. Man muss Pflüger darin beistimmen, dass der Titer der Quecksilberlösung bei der Anwendung des Hoppe-Seyler'schen Verfahrens wohl allgemein continuirlich bestimmt ist; die Titrirungen des Harns selbst sind bei klinischen Untersuchungen gewiss oft, vielleicht überwiegend „alternirend" ausgeführt; dass hierbei Fehler und erhebliche Fehler gemacht sind, ist kaum zu bezweifeln. Etwas anders steht die Frage für die Stoffwechseluntersuchungen an Thieren. Hier ist der Gehalt des Harns an Harnstoff sehr annähernd vorher bekannt und natürlich wird Jeder in einem solchen Falle ebenso wie bei der Titerstellung, auch hier continuirlich verfahren, resp. wenn der Harnstoffgehalt vorher durchaus nicht bekannt ist, zweimal titriren und das zweite Mal schon aus Bequemlichkeitsrücksichten die Quecksilberlösung bis nahe zu dem ungefähr bekannten Endpunkt auf einmal einfliessen lassen.

Zur Ausgleichung des Einflusses der zu grossen Verdünnung wendet Pflüger eine andere Correctionsformel an. Man findet nach Pflüger die Anzahl der Cub.-Ctm., die von den verbrauchten abzuziehen sind, indem man von der Summe der Volumina der Harnstofflösung und der Sodalösung das Volumen der verbrauchten Quecksilberlösung abzieht und diese Zahl mit 0,08 multiplicirt. Ein Beispiel[1]) wird dieses Verfahren klarer machen.

Wir titriren 20 Cub.-Ctm. einer 1 procent. Harnstofflösung und

[1]) l. c. S. 267.

brauchen zur Endreaction 21 Cub.-Ctm. Quecksilberlösung. Das Volumen der zugesetzten Sodalösung beträgt 13,95 Cub.-Ctm. Das Volumen von Harnstoff und Sodalösung also 33,95 Cub.-Ctm. Davon ab das Volumen der Quecksilberlösung = 21,0, bleiben 12,95 Cub.-Ctm. 12,95 × 0,08 = 1,035, oder rund 1,0. Es ist also 1,0 abzuziehen, somit bleiben 20 Cub.-Ctm., woraus sich der Gehalt an Harnstoff richtig zu 0,200 Grm. berechnet, während er ohne diese Correction fälschlich auf 0,210 herausgekommen wäre. Die Berechnung für das Harnfiltrat ist genau dieselbe.

G. Einfluss des Kochsalzgehaltes. Sogenannte Correctur für Kochsalz. Der Harn des Menschen enthält fast ausnahmslos Kochsalz und meistens in erheblicher Menge; der Kochsalzgehalt bedingt nun eine sehr unangenehme Complication. Eine Lösung von Quecksilberchlorid fällt Harnstofflösung nicht und ebensowenig thut dieses eine Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die man mit Kochsalz mischt, weil sich die Salze umsetzen unter Bildung von Quecksilberchlorid und salpetersaurem Natron:

$$Hg(NO_3)_2 + 2\,NaCl = 2\,(NaNO_3) + HgCl_2.$$

Der Kochsalzgehalt des Harns hat also den Effect, dass er eine gewisse Menge der Quecksilberlösung unwirksam macht, sodass sie für die Titrirung nicht in Betracht kommt. Erst dann, wenn alles in dem Harnfiltrat vorhandene Kochsalz sich mit dem zugefügten salpetersauren Quecksilberoxyd umgesetzt hat, wirkt das zugesetzte salpetersaure Quecksilber fällend auf den Harnstoff ein. Man bringt nun häufig eine sogenannte Correctur für den Kochsalzgehalt an, indem man von der Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. 1 bis 1,5 Cub.-Ctm. abzieht, als durch das vorhandene Kochsalz unwirksam gemacht. Dieses Verfahren ist natürlich willkürlich und verdient kaum den Namen einer Correctur, da der NaCl-Gehalt sehr wechselnd ist. Für genaue Bestimmungen ist es erforderlich, den Harn vorher von dem Gehalt an Chloriden zu befreien, das Chlornatrium in salpetersaures Natron überzuführen. Dieses geschieht zweckmässig auf folgende Weise.

H. Bestimmung des Harnstoffs im Harn nach vorgängiger Entfernung der Chloride. Es dient hierzu eine Lösung von salpetersaurem Silber (Silbernitrat) von derselben Concentration, wie sie zur quantitativen Bestimmung der Chloride im Harn angewendet wird. (29,075 Grm. geschmolzenes Argentum nitricum im Liter vergl. weiter unten beim Kochsalz.)

25 Cub.-Ctm. Harn mit der Pipette abgemessen, in ein Messkölbchen von 50 Cub.-Ctm. Inhalt gebracht, mit einigen Tropfen einer verdünnten Lösung von neutralem (gelben) chromsauren Kali — Kaliumchromat K_2CrO_4 — versetzt und nun die Silberlösung aus der Bürette zugesetzt, bis die an der Eintrittsstelle der Silberlösung entstehende Rothfärbung nicht mehr, wie anfangs, beim Schütteln völlig verschwindet, die Flüssigkeit vielmehr bleibende schwache Rothfärbung annimmt. Die Rothfärbung beruht auf der Bildung von chromsaurem Silber und ist ein

Zeichen dafür, dass die Flüssigkeit kein Chlornatrium mehr enthält, da sich Chlornatrium und chromsaures Silber umsetzen nach der Gleichung:

$$2\,NaCl + Ag_2CrO_4 = 2\,AgCl + Na_2CrO_4.$$

Ist dieser Punkt erreicht, so füllt man das Kölbchen mit Wasser bis zur Marke, schüttelt gut durch und filtrirt durch ein nicht angefeuchtetes Filter in einen trockenen Cylinder oder Becherglas. Das Filtrat ist meistens ganz klar, eine leichte Trübung von etwas mitgerissenem Chlorsilber ist übrigens ohne Einfluss. Nunmehr verfährt man mit dem Filtrat grade so wie früher mit dem genuinen Harn. Bei der Berechnung sind natürlich die erhaltenen Werthe mit 2 zu multipliciren, da zur Bestimmung ja nicht Harn diente, sondern ein mit dem gleichen Volumen Flüssigkeit verdünnter Harn.

J. Bestimmung des Harnstoffs in pathologischen Harnen. Gehalt des Harns an Zucker, Gallenbestandtheilen, Spuren von Eiweiss und Blutfarbstoff, mässige alkalische Reaction des Harns sind ohne Einfluss auf die quantitative Bestimmung des Harnstoffs, dagegen ist in nachfolgenden Fällen die Liebig'sche Methode nicht ohne Weiteres anwendbar.

1. Der Harn enthält Eiweiss. Eiweisslösung wird von salpetersaurem Quecksilber gefällt, das Eiweiss muss also vor der Bestimmung entfernt werden.

Erstes Verfahren. 100 Cub.-Ctm. Harn werden in einer Porzellan- oder Platinschale zum Sieden erhitzt und die Reaction dabei ganz schwach sauer gehalten; ist sie es an sich nicht, so setzt man vorsichtig einen bis einige Tropfen stark verdünnter Essigsäure hinzu. Das Eiweiss coagulirt dann in groben Flocken und vollständig aus. Man erhält einige Minuten im gelinden Sieden, lässt erkalten, giesst die Flüssigkeit unter sorgfältiger Vermeidung von Verlusten in ein Messkölbchen von 100 Cub.-Ctm., spült mit kleinen Mengen Wasser nach, sodass das Volumen von 100 Cub.-Ctm. nicht überschritten wird, lässt vollends erkalten und ergänzt das noch bis zur Marke Fehlende durch Wasserzusatz, filtrirt durch ein trockenes Filter, in einen trockenec Cylinder und verfährt dann wie gewöhnlich.

Zweites Verfahren. Man erhitzt eine beliebige Menge Harn, etwa 100 Cub.-Ctm., nachdem man ihn bis zur deutlich, aber nicht zu stark sauren Reaction mit Essigsäure versetzt hat, in einem Kolben von etwa 400 Cub.-Ctm. Inhalt, der im Kork ein etwa 3 Fuss langes Glasrohr oder besser einen Kühler trägt. Ist eine gute grobflockige Ausscheidung des Eiweisses erreicht, so lässt man vollständig erkalten, filtrirt durch ein trockenes Filter und verfährt wie gewöhnlich. Bei diesem Verfahren geht man also darauf aus, das Concentrirterwerden des Harns durch Verdampfung zu vermeiden. Ausserdem hat man bei demselben Verlust durch Spritzen nicht zu befürchten, welcher bei dem ersten Verfahren leicht vorkommen kann. Eine Schwierigkeit des zweiten Verfahrens liegt jedoch in der richtigen Bemessung des Essigsäurezusatzes. Die Reaction vor dem Kochen giebt dafür keinen ganz zu-

verlässigen Anhalt; sehr häufig nimmt saurer Harn beim Kochen wieder alkalische Reaction an. Ich ziehe deshalb das erste Verfahren im Allgemeinen vor.

Ist der Eiweissgehalt so gering, dass er sich nur durch eine leichte Trübung beim Kochen oder beim Zusatz von Salpetersäure documentirt, so bedarf es dieser vorbereitenden Behandlung des Harns nicht.

Ebenso kann ein ganz leichter Gehalt an Blutfarbstoff vernachlässigt werden.

2. Der Harn befindet sich in ammoniakalischer Gährung. Wie früher erörtert, rührt die alkalische Beschaffenheit in einem solchen Falle von dem Gehalt des Harns an kohlensaurem Ammoniak her, welches aus der Zersetzung des Harnstoffs stammt. Ist die Zersetzung nicht weit vorgeschritten, handelt es sich nur um den ersten Anfang derselben, wie er im Sommer öfters vorkommt, so braucht man nach Liebig auf das kohlensaure Ammoniak nicht Rücksicht zu nehmen; handelt es sich aber um einen in voller Gährung befindlichen Harn, so muss man 1) in einer Quantität den Gehalt an kohlensaurem Ammoniak bestimmen und auf Harnstoff umrechnen und 2) den Harnstoffgehalt in einer Quantität Harn bestimmen, die vorher von kohlensaurem Ammoniak durch starkes Eindampfen befreit ist und die beiden Werthe addiren. Jedoch empfiehlt sich in einem solchen Fall die Methode der directen N-Bestimmung als weit einfacher.

1) Zur Bestimmung des freien kohlensauren Ammoniak dient Normalschwefelsäure oder $^1/_4$ Normalschwefelsäure (siehe deren Herstellung weiter unten bei der directen N-Bestimmung). — Man setzt zu 50 Cub.-Ctm. Harn Normalschwefelsäure aus einer Bürette hinzu, bis der Harn bei Prüfung mit Lacmuspapier stark sauer reagirt, erwärmt gelinde zur Austreibung der Kohlensäure und fügt, falls die saure Reaction verschwindet, noch etwas Säure hinzu. Jeder Cub.-Ctm. der verbrauchten Normalsäure entspricht 30 Milligrm. Harnstoff.

Die Berechnung geht aus folgendem Beispiel hervor.

50 Cub.-Ctm. Harn brauchen zur Neutralisirung 2,8 Cub.-Ctm. Normalsäure, also 100 Cub.-Ctm. 5,6 Cub.-Ctm. Dieses entspricht $30 \times 5{,}6 = 0{,}168$ pCt. Harnstoff, die zu dem durch Titriren gefundenen Harnstoffgehalt zu addiren sind.

2) Zur Harnstoffbestimmung mittelst Quecksilberlösung misst man gleichfalls 50 Cub.-Ctm. ab, bringt sie in einer Schale aufs Wasserbad, und dampft so lange ein, bis der Harn saure Reaction angenommen hat, alsdann bringt man den eingedampften Harn wieder in ein Messgefäss, verdünnt bis zum Volumen von 50 Cub.-Ctm. und verfährt wie gewöhnlich.

Es kommt mitunter vor, dass der fragliche Harn beim Eindampfen nicht saure Reaction annimmt, sondern alkalisch bleibt. In diesem Fall liegt eine Complication von alkalischem mit ammoniakalischem Harn vor und es ist dann jedenfalls vorzuziehen, den Stickstoff direct nach der Schneider-Seegen'schen Methode zu bestimmen, was überhaupt bei ammoniakalischem Harn zweckmässiger ist.

3. Der Harn enthält Leucin und Tyrosin. Es ist schon lange bekannt, dass die Liebig'sche Quecksilberlösung nicht allein

den Harnstoff im Harn fällt, sondern auch andere stickstoffhaltige Harnbestandtheile, so namentlich das Kreatinin. Da diese Substanzen aber gegenüber dem Harnstoff an Menge sehr zurücktreten, so kommt dieser Umstand für normalen Harn nicht sehr in Betracht. Ja, man muss es sogar als Vorzug der Liebig'schen Methode ansehen, dass sie nicht eigentlich den Gehalt an Harnstoff angiebt, sondern den ganzen Gehalt an Stickstoff, ausgedrückt als Harnstoff.

Bei manchen Krankheiten, namentlich bei der acuten gelben Leberatrophie, enthält der Harn reichlich Leucin und Tyrosin (Frerichs). Tyrosin wird in wässeriger Lösung durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt; Leucin an sich nicht, wohl aber bei Gegenwart von Harnstoff, d. h. eine mit Leucin versetzte Harnstofflösung braucht mehr Quecksilberlösung zur Erreichung der Endreaction, als ihrem Harnstoffgehalt entspricht.

Wir kennen bisher kein Verfahren, um diese Substanzen vorher aus dem Harn zu entfernen, die Liebig'sche Methode ist also in diesem Fall nicht anwendbar; will man den Harnstoff für sich bestimmen, so muss man hierzu die Bunsen'sche Methode benutzen (siehe S. 54).

Man hat früher geglaubt, dass die Titrirung bei Gegenwart von Leucin den richtigen N-Gehalt ergiebt, ausgedrückt als Harnstoff, allein auch dieses ist nach den Versuchen von E. Salkowski nicht der Fall. Es addirt sich zu dem N-Gehalt des Harnstoffs nicht der N-Gehalt des Leucins, sondern das $1\frac{3}{4}$fache dieses Werthes, der Gesammt-N-Gehalt würde also bei einer erheblicheren Menge Leucin nach dem Liebig'schen Verfahren viel zu hoch gefunden werden. Den richtigen Werth hierfür ergiebt die Methode der directen N-Bestimmung nach Schneider-Seegen.

4. Der Harn enthält heterogene Substanzen. Stellt man Fütterungsversuche an Thieren mit heterogenen Substanzen an und will man dabei den Harnstoff bestimmen, so bedarf es jedesmal einer besonderen Ueberlegung, ob und inwieweit die in den Harn übergehenden Substanzen die Bestimmung des Harnstoffs beeinflussen können. Schultzen und Nencki[1]) beobachteten zuerst, dass der nach Fütterung mit Acetamid entleerte Harn, welcher unverändertes Acetamid enthält, mit Quecksilberlösung fast gar keinen Niederschlag gab und weiterhin, dass bei Ausführung der Liebig'schen Titrirung die Endreaction sehr viel später eintrat, als dem Harnstoffgehalt entsprach. Annähernd ergab die Bestimmung den gesammten Stickstoffgehalt des Harns, inclusive dem des Acetamid, ausgedrückt als Harnstoff. Baumann und Mering bemerkten[2]), dass in sarkosinhaltigen Harnen Quecksilberoxydnitrat keinen Niederschlag hervorbringt. Verf.[3]) constatirte an einer grossen Zahl von Amidosäuren (Glycocoll, Alanin, Leucin, Taurin, Asparaginsäure) und Uramidosäuren (Hydantoinsäure, Methylhydantoin, Uramidoisäthionsäure), dass ihre Gegenwart im Harn den Eintritt der Endreaction hinausschiebt. In allen

[1]) Zeitschr. f. Biol. VIII. S. 124.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. VIII. S. 584.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. IV. S. 82.

diesen Fällen wird die Harnstoffbestimmung durchaus fehlerhaft. Man erhält aber auch in der Regel nicht den richtigen Gesammtstickstoffgehalt, wenn man diesen aus der verbrauchten Quecksilberlösung berechnet (3 Cub.-Ctm. = 0,014 Stickstoff), sondern ein mehr oder weniger ansehnliches fehlerhaftes Plus. Hierauf soll hier nicht näher eingegangen werden, hier handelt es sich vielmehr um diejenigen Substanzen, welche bei medicamentösem Gebrauch als solche oder in Form von Umwandlungsproducten in den Harn übergehend, die Bestimmung des Harnstoffs stören. Im Ganzen ist übrigens der Einfluss der Medicamente nicht so sehr zu fürchten, da die Mengen, in denen dieselben angewendet werden, durchschnittlich zu gering sind, um die Harnstoffbestimmung in erheblichem Grade zu beeinflussen.

1) Harn nach Gebrauch grosser Dosen Jod-, Brom- und Chlorkalium. Alle diese Salze gehen zum grössten Theil in den Harn über. Die Gegenwart von Jodkalium lässt die Endreaction etwas zu früh erscheinen und erschwert ausserdem ihre Erkennung (E. Salkowski[1]). Bromkalium und Chlorkalium wirken gleichfalls störend durch Bildung von Quecksilberbromid und -chlorid. Am einfachsten ist es, die Jodide, Bromide, Chloride nach dem bei der Harnstoffbestimmung zur Entfernung des Kochsalzes S. 46 angegebenen Verfahren in Nitrate überzuführen.

2) Harn nach reichlichem Gebrauch von Chlorammonium. Chlorammonium geht zum grössten Theil unverändert in den Harn über (ein kleiner Theil bildet wahrscheinlich auch beim Menschen unter Abspaltung von Salzsäure Harnstoff, namentlich bei alkalischer Diät): ist der Gehalt des Harns daran erheblich, so genügt es nicht, das Chlorammonium durch Fällung mit Silbernitrat in Ammoniumnitrat überzuführen, da auch dieses vermöge seines Ammoniakgehaltes störend wirkt. in diesem Fall giebt nur die Bunsen'sche Methode richtige Resultate.

3) Harn nach Gebrauch von Salicylsäure und Benzoësäure. Bei den jetzt üblichen grossen Dosen dieser Säuren oder ihrer Natriumsalze können beide Substanzen die Bestimmung stören, da sie durch Quecksilberoxydnitrat gefällt werden. Für die Salicylsäure resp. die aus dieser sich bildende Salicylursäure ist ein Verfahren zur vorherigen Entfernung nicht bekannt, man ist also auf die Bunsen'sche oder Hüfner'sche Methode angewiesen.

Benzoësäure und die aus ihr entstehende Hippursäure lassen sich durch Fällung mit Eisenoxydsalz beseitigen:

50 Cub.-Ctm. Harn werden mit einer Lösung von salpetersaurem Eisenoxyd (1 : 10) versetzt, bis der Niederschlag nicht mehr merklich an Menge zunimmt, alsdann durch Zusatz von Natriumcarbonat genau neutralisirt, durch Wasserzusatz auf 75 Cub.-Ctm. gebracht und durch ein trockenes Faltenfilter filtrirt. Das weitere Verfahren ist das gewöhnliche, nur muss bei der Berechnung die Verdünnung des Harns natürlich berücksichtigt werden. Statt dessen kann man auch das oben zur Entfernung der Chloride vorgeschriebene Verfahren benutzen mit dem Unterschied, dass man soviel Silberlösung hinzusetzt, bis der Harn einen kleinen Ueberschuss davon enthält. Die Correction für die Chloride fällt dann natürlich fort. Auch

[1]) Pflüger's Arch. Bd. VI. S. 214.

bei den hippursäurereichen Harnen der grossen Pflanzenfresser ist die vorgängige Entfernung der Hippursäure erforderlich.

II. Die Bestimmung des Harnstoffs nach Knop und Hüfner[1]).

A. Princip. Wässerige Lösung von unterbromigsaurem Natron zersetzt den Harnstoff vollständig in Kohlensäure, Wasser und Stickstoff nach der Gleichung:

$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 3\,{}^{Na}_{Br}\rangle O = CO_2 + N_2 + 2\,H_2O + 3\,NaBr$$

Enthält die Lösung von unterbromigsaurem Natron viel freies Natronhydrat „Bromlauge", so bleibt die Kohlensäure absorbirt; beim Mischen von Harnstofflösung und Bromlauge entweicht nur Stickstoff unter starkem Aufschäumen: das Stickstoffgas wird gemessen und hieraus unter Berücksichtigung von Temperatur und Barometerstand der Harnstoff berechnet.

B. Herstellung der Bromlauge. Man mischt 70 Cub.-Ctm. Natronlauge der Ph. g. (die 30 bis 31 pCt. Natronhydrat enthält) in einer Stöpselflasche mit 180 Cub.-Ctm. Wasser und 5 Cub.-Ctm. Brom. im Messcylinder abgemessen, spült den Cylinder mit einem Theil der Natronlauge nach und schüttelt gut durch. Die Mischung erwärmt sich etwas, man lässt vor dem Gebrauch abkühlen[2]).

Beim Mischen von Brom und Natronhydrat entsteht Bromnatrium und unterbromigsaures Natron

$$2\,NaHO + Br_2 = NaBr + NaBrO + H_2O.$$

Das unterbromigsaure Natron oxydirt sich allmälig zu bromsaurem Natron und die Bromlauge wird damit unbrauchbar, doch bleibt sie einige Tage zum Gebrauch geeignet.

C. Zur Ausführung der Operation hat Hüfner einen besonderen Apparat angegeben, der aus umstehender Abbildung ersichtlich ist. Das Gefässchen D dient zur Aufnahme des Harns, dessen Harnstoffgehalt bestimmt werden soll. Es steht mittelst eines Hahns mit weiter Bohrung mit dem Gefäss C in Verbindung, welches die Bromlauge enthält. Der Inhalt des Gefässes D inclusive der Bohrung des Hahns muss bekannt sein; er muss für jeden einzelnen Apparat besonders, ein für allemal, bestimmt werden. Das Gefässchen D soll nicht viel über 5 Cub.-Ctm. fassen.

Um den Inhalt desselben genau zu ermitteln, spült man den unteren Theil des Apparates C + D, nachdem er sorgfältig gereinigt ist, mit absolutem Alkohol.

[1]) Hüfner, Journ. f. pract. Chem. N. F. III. S. 1. — Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1. S. 350. — Schleich, Journ. f. pract. Chem. N. F. X. S. 261.

[2]) Häufig löst sich das Brom nicht vollständig, es setzen sich vielmehr am Boden ölige, schwachgelbliche Tropfen ab: dieselben bestehen aus Bromoform und stören nicht weiter.

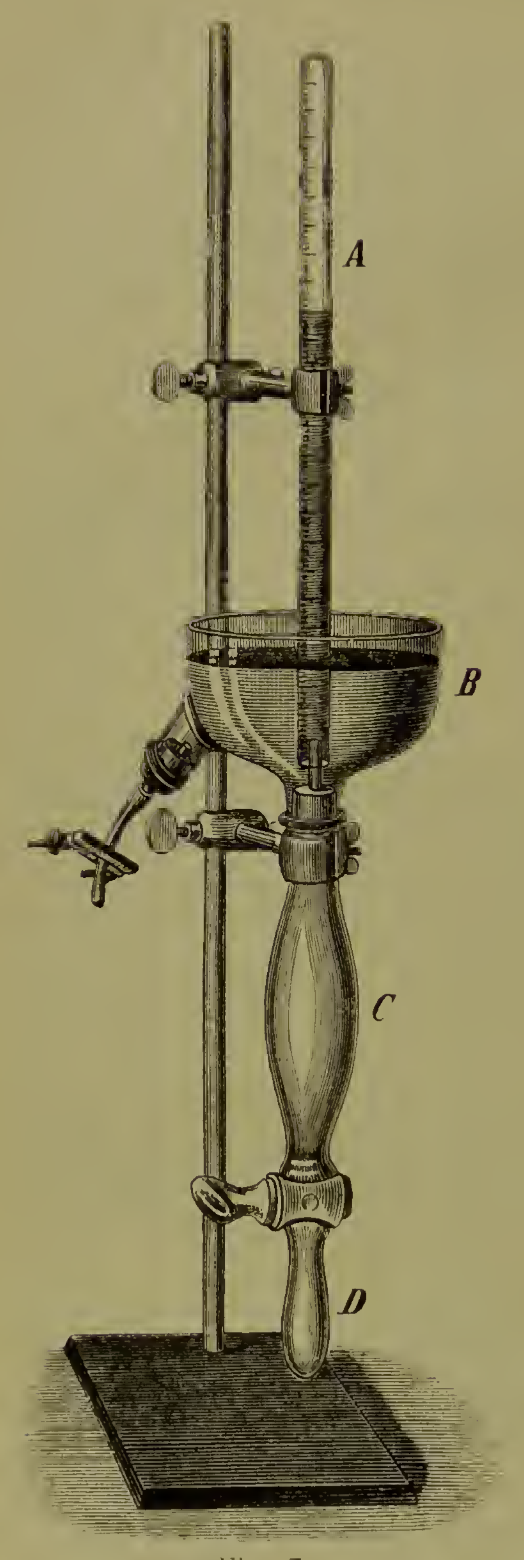


Fig. 7.

alsdann mehrmals mit kleinen Mengen Aether aus, sodass C und D vollständig trocken sind. Alsdann füllt man D soweit mit Quecksilber, dass dasselbe bei geöffnetem Hahn noch etwas übersteht, schliesst den Hahn, giesst den Ueberschuss aus und entleert endlich das in D enthaltene Quecksilber in ein gewogenes Schälchen, wägt. Die Bestimmung wird einigemal wiederholt und die erhaltene Mittelzahl durch 13.59, dem specifischen Gewicht des Quecksilbers dividirt. Die Berechnung muss bis auf die 3. Decimale ausgeführt werden. Man erfährt so den Inhalt des Gefässes D in Cub.-Ctm.

Zur Ausführung der Bestimmung selbst verfährt man folgendermassen: Der Apparatentheil C + D wird mit Alkohol und Aether ausgespült, getrocknet, der Hahn dann etwas eingefettet. Durch einen langen Trichter wird das Gefäss D bei geöffnetem Hahn vollständig mit dem zu untersuchenden Harn gefüllt, der Hahn geschlossen und das Gefäss C mit Wasser gut ausgespült, um etwa anhängende Harnreste zu entfernen, die Schale B dann auf C aufgesetzt, C bis zum Ueberlaufen mit Bromlauge gefüllt, in die Schale B soviel concentrirte Kochsalzlösung gegossen, bis dieselbe etwa 1 Ctm. hoch über der Mündung von C steht. Dann wird die in Cub.-Ctm. getheilte Gasmessröhre gleichfalls mit concentrirter Kochsalzlösung gefüllt, die Mündung mit dem Finger verschlossen, in die glockenartige Schale eingesenkt, über den Endtheil des Gefässes C geschoben und die Röhre durch eine Klemme fixirt (nach der ursprünglichen Angabe soll sowohl die Schale als die Messröhre mit Bromlauge gefüllt werden. Dieselbe greift die Haut aber so stark an, dass ein fortgesetztes Arbeiten damit kaum möglich ist). Nunmehr wird der Hahn, der C und D trennt, geöffnet: die Bromlauge fliesst als specifisch schwerer nach D: es beginnt sofort eine anfangs stürmische, allmälig nachlassende Entwicklung von Stickstoff, welche in 20 Minuten bis eine halbe Stunde bis auf geringe Spuren beendet ist. Das Gas sammelt sich in dem in Cub.-Ctm. eingetheilten Glasrohr. Durch Schütteln des Apparates

befördert man anhaltende Gasbläschen in das Messrohr und überträgt dieses alsdann, die untere Oeffnung mit einem mit Kochsalzlösung gefüllten Porzellanschälchen verschliessend, in einen grossen mit Wasser von Zimmertemperatur gefüllten Cylinder. Man versenkt das Rohr mittelst einer Klemme möglichst vollständig in das Wasser, lässt es etwa 15 Minuten in dieser Stellung (bis man annehmen darf, dass das Gas die Temperatur des Wassers angenommen hat): nunmehr zieht man die Messröhre mittelst einer Holzklemme, ohne sie mit den Fingern zu berühren, soweit aus dem Wasser, dass das Niveau aussen und innen gleich ist und liest schnell ab. Alsdann notirt man den Barometerstand und die Temperatur des Wassers, in das man schon bei Beginn des Versuches ein Thermometer versenkt hat.

D. Berechnung. Zunächst ist das Volumen des Gases auf 0° und 760 Mm. Druck zu reduciren, gleichzeitig das feuchte Gas in trockenes umzurechnen. Hierzu dient die Formel

$$V' = \frac{V(B - W)}{760 \,.\, (1 + 0{,}00366\, t)}.$$

In derselben ist

V' das gesuchte Volumen, V das abgelesene Volumen } in Cub.-Ctm.

B der Barometerstand in Millimetern.

W die Spannung des Wasserdampfs für die betreffende Temperatur in Millimetern.

t die beobachtete Temperatur.

Für die bei den Analysen am häufigsten vorkommenden Temperaturen beträgt W in Millimetern.

10° C.	9,126	18° C.	15,351
11 -	9,751	19 -	16,345
12 -	10,421	20 -	17,396
13 -	11,130	21 -	18,505
14 -	11,882	22 -	19,675
15 -	12,677	23 -	20,909
16 -	13,519	24 -	22,211
17 -	14,409	25 -	23,582

Beispiel. Es seien entwickelt 30,3 Cub.-Ctm. Gas bei 15° und 754 Barometerstand, so beträgt das Volumen V' des trockenen Gases bei 0° und 760 Mm. Druck:

$$\frac{30{,}3\,(754 - 12{,}677)}{760\,(1 + 0{,}00366 \times 15)} = \frac{30{,}3 \times 741{,}323}{760 \times 1{,}0549} = \frac{22462{,}0569}{8027{,}24}.$$

Daraus ergiebt sich $V' = 26{,}7$ Cub.-Ctm.

1 Grm. Harnstoff enthält 0,46666 Grm. Stickstoff. Das Volumen dieses Gases trocken bei 0° und 760 Mm. Barometerstand ist 372,7 Cub.-Ctm. Es hat sich nun aber gezeigt, dass 1 Grm. Harnstoff niemals diese ganze Menge Gas liefert, sondern im besten Falle, bei exacter

Ausführung nur 354,3 Cub.-Ctm. Diese Grösse hat man also für die Berechnung des Harnstoffs aus dem Stickstoffvolumen anzuwenden.

Im vorliegenden Fall würde also die Formel lauten:

$$354,3 : 1 = 26,7 : x.$$

$$x = 0,0753 \text{ Grm. Harnstoff.}$$

Es sei nun der Inhalt des Gefässes D gefunden zu 5,71 Cub.-Ctm., so ist der Procentgehalt des Harns an Harnstoff, x:

$$5,71 : 0,0753 = 100 : x.$$

$$x = 1,32 \ \%.$$

Zweckmässig wird der Harn vorher soweit verdünnt, dass er ungefähr 1 pCt. Harnstoff enthält.

Die stickstoffhaltigen Körper des Harns ausser dem Harnstoff werden von der Bromlauge nur sehr unvollständig zersetzt, die Hüfner'sche Methode ergiebt daher, auch wenn man den empirischen Reductionsfactor 354,3 anwendet, stets etwas weniger Harnstoff, wie die Liebig'sche. — Der Einfluss heterogener Substanzen ist im Ganzen wenig bekannt.

Die Hüfner'sche Methode bietet den Vortheil, dass man, falls man über mehrere Apparate verfügt, mehrere Bestimmungen neben einander machen kann; sie giebt auch dem willkürlichen Ermessen nicht soviel Raum, wie die Liebig'sche Methode. Die lange Rechnung, welche jeder Versuch erfordert, bildet andrerseits einen nicht zu unterschätzenden Nachtheil.

Es ist eine grosse Zahl von Apparaten angegeben, welche zum Theil die Idee verfolgen, die Handhabung zu erleichtern, zum Theil die Rechnung zu vereinfachen und zwar dadurch, dass man stets unter ganz bestimmten Bedingungen arbeitet. Von deutschen Apparaten ist der ursprüngliche Knop'sche (Chem. Centralbl. 1863. S. 244), sowie der ähnliche von P. Wagner (Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 13. S. 383; Bd. 15. S. 250) erwähnenswerth. Die Zahl der französischen Apparate ist Legion (Yvon, Esbach, Dupré, Noil, Regnaul, Buts etc.). Eine Zusammenstellung darüber findet sich bei C. Méhu: L'urine normale et pathologique. Paris. 1880. S. 154 u. ff.

III. Die Bestimmung des Harnstoffs nach Bunsen[1]), mit Modificationen von Pekelharing[2]), Bunge[3]) und E. Salkowski[4]).

A. Princip. Erhitzt man eine Lösung von Harnstoff im Gemisch mit einer alkalisch gemachten Chlorbaryumlösung längere Zeit bei 220°, so geht der Harnstoff vollständig unter Wasseraufnahme in Ammoniumcarbonat über. Dasselbe setzt sich mit Chlorbaryum in Baryumcarbonat (kohlensauren Baryt) und Chlorammonium um.

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65. S. 375.

[2]) Arch. Neerland. Bd. 10. S. 56.

[3]) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 13. S. 128.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. I. S. 44 und IV. S. 61.

$$(NH_4)_2 CO_3 + BaCl_2 = BaCO_3 + 2 NH_4Cl.$$

Der kohlensaure Baryt scheidet sich unlöslich aus; er kann abfiltrirt und gewogen werden. 1 Mol. Harnstoff entspricht 1 Mol. kohlensauren Baryt, 197 Gewichtstheile $BaCO_3$ also 60 Gewichtstheilen Harnstoff. Aus practischen Gründen ist es zweckmässig, den kohlensauren Baryt in schwefelsauren überzuführen. 233 Theile schwefelsaurer Baryt $BaSO_4$ sind gleich 60 Theilen Harnstoff.

B. Ausführung. Die erforderliche alkalische Chlorbaryumlösung erhält man, indem man zu einem Liter kalt gesättigter Chlorbaryumlösung 15 bis 20 Cub.-Ctm. Natronlauge der Ph.g. hinzusetzt. Es schadet nichts, wenn die Lösung etwas trüb ist oder mit der Zeit trüb wird. Man misst nun je 15 Cub.-Ctm. Harn (derselbe sei nicht mehr, wie 1 procentig, muss also eventuell entsprechend verdünnt werden) und Chlorbaryumlösung mit der Pipette ab, lässt in ein trockenes Bechergläschen ablaufen, mischt durch Umschwenken und filtrirt nach einigen Minuten in ein trockenes Gefäss. Von dem völlig klaren Filtrat misst man mit derselben Pipette 15 Cub.-Ctm. ab und lässt sie in eine unten gut rund zugeschmolzene, trockene Röhre von böhmischem Kaliglas einfliessen, die vorher mit 4 bis 5 Grm. Chlorbaryum in Substanz beschickt ist, und schmilzt die Röhre ohne Verzug an dem Gebläse zu. Man zieht dabei die Röhre in eine enge und dickwandige Spitze aus, sodass sie im Stande ist, starken Dampfdruck auszuhalten. Die Röhre selbst sei 40 Ctm. lang, von etwa 12 bis 14 Mm. lichter Weite und 1.5 Mm. Wandstärke.

Nachdem die Röhre erkaltet, wird sie im Luftbad 4½ Stunden bei 200 bis 230° erhitzt und erst nach völligem Erkalten aus dem Apparat herausgenommen. Der vorher klare Inhalt erscheint alsdann stark getrübt durch ausgeschiedenen kohlensauren Baryt. Man ritzt nunmehr die Röhre etwa 10 Ctm. vom oberen Ende entfernt, sprengt sie durch Berührung mit einem dünnen glühenden Glasstäbchen ab, entleert den Inhalt in ein Becherglas und spült beide Röhrenenden wiederholt mit lauwarmem Wasser nach. Man filtrirt durch ein kleines schwedisches Filter, am besten mit Hülfe einer schwachen Saugevorrichtung und wäscht so lange nach, bis das Filtrat durch Silbernitrat und Salpetersäure nicht mehr getrübt wird. Auf dieses Auswaschen des Niederschlages, sowie der Röhrenstücke ist grosse Sorgfalt zu verwenden. Die Bestimmung fällt sonst leicht zu hoch aus.

Nunmehr spült man den Inhalt des Filters, ohne dieses zu verletzen, in dasselbe Becherglas zurück, das zur Aufnahme des Röhreninhaltes diente, fügt vorsichtig verdünnte Salzsäure zu, wobei man das Becherglas schnell mit einem grossen Uhrglas bedeckt, spült beide Röhrenstücke mit verdünnter Salzsäure aus, in der sich der anhängende kohlensaure Baryt unter Aufbrausen löst, dann mit heissem Wasser gut nach und vereinigt diese Lösungen mit der vorigen; die Lösung wird durch das vorher benutzte Filter filtrirt und nachgewaschen. — Das Glasrohr darf nach dem Ausspülen mit Salzsäure nur leicht ge-

trübt sein; ist es erheblich angegriffen, undurchsichtig, so ist die Bestimmung zu verwerfen, da sie zu hohe Resultate geben würde: die Trübung beruht nämlich auf Bildung von kieselsaurem Baryt und dieser giebt an Salzsäure reichlich Baryt ab.

Die salzsaure Lösung erhitzt man fast bis zum Sieden und fällt den Baryt durch hinreichenden Zusatz von verdünnter Schwefelsäure aus, erwärmt auf dem Wasserbad bis das Baryumsulfat sich gut abgesetzt hat, filtrirt durch ein vorher mit verdünnter Salzsäure ausgezogenes Filter von schwedischem Papier, wäscht so lange mit heissem Wasser nach, bis das Filtrat auf Zusatz von Chlorbaryum absolut klar bleibt, trocknet Filter + Niederschlag, bringt beides in den Platintiegel und verascht. Man glüht einige Minuten bei offenem Tiegel ziemlich stark, um das gebildete Schwefelbaryum wieder in schwefelsauren Baryt überzuführen, lässt erkalten und wägt.

Nach dem Wägen übergiesst man den schwefelsauren Baryt mit Wasser und prüft die Reaction; ist sie stark alkalisch, so bedarf es einer Correction. Man spült den Inhalt des Platintiegels in ein Kölbchen, erhitzt zum Sieden, setzt einige Tropfen alkoholische Rosolsäurelösung hinzu, dann $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure aus einer Bürette, bis die rothe Farbe auch nach starkem Kochen nicht mehr auftritt. Für je 1 Cub.-Ctm. verbrauchte Schwefelsäure addirt man 0,004 zum Gewicht des schwefelsauren Baryt.

C. Berechnung. Zur Berechnung des Harnstoffs multiplicirt man das Gewicht des Baryumsulfats mit $\frac{60}{233}$ = 0,25751 = log. 4107941. Zur Berechnung von Stickstoff aus Baryumsulfat multiplicirt man mit $\frac{28}{233}$ = 0,12017 = log. 0797961.

Auch die Bunsen'sche Methode giebt, streng genommen, nicht allein den Harnstoff, sondern ein Plus, das namentlich von der Zersetzung von Kreatin (Treskin[1]) herrührt. Beim Kaninchenharn fallen sogar die Werthe durchschnittlich höher aus, wie die durch die directe Stickstoffbestimmung erhaltenen. Dies kann nur durch stickstofffreie organische Körper bedingt sein, welche nach Hoppe-Seyler gleichfalls beim Erhitzen mit alkalischer Chlorbaryumlösung Kohlensäure bilden. Beim Hundeharn ist der Werth durchschnittlich etwas niedriger, wie der bei der directen N-Bestimmung erhaltene. Für menschlichen Harn fand A. Fränkel[2]) bei Parallelbestimmungen gleichfalls etwas niedrigere Werthe, sehr viel niedrigere in einem Fall von Phosphorvergiftung, in dem der Harn reichlich Tyrosin enthielt. Die Bunsen'sche Methode ist daher namentlich in den Fällen von grossem Werth, in denen der Harn Amidosäuren enthält, die von der Quecksilberlösung gefällt, vom Bunsen'schen Reagens dagegen nicht angegriffen werden. Sie ist nicht anwendbar bei Gehalt des Harns an Zucker, Eiweiss (Hoppe-Seyler), Blut, Eiter, Schleim. Bunsen hat ursprünglich starken Ammonzusatz zur Chlorbaryum-

---

[1]) Virchow's Arch. Bd. 55. S. 488.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 157.

lösung vorgeschrieben; eine solche Lösung greift aber das Glas sehr stark an. Besser ist der Zusatz von Natronlauge. Derselbe ist zuerst von Pekelharing[1]) empfohlen, von ihm jedoch in der Absicht, das Anziehen von Kohlensäure aus der Luft zu verringern.

Die Kohlensäureentwicklung allein ist, wie ich[2]) vor Kurzem gezeigt habe, nicht ganz beweisend für Harnstoff, auch nicht bei Abwesenheit von Zucker, Eiweiss u. s. w., da auch die Uramidosäuren bei der Bunsen'schen Bestimmung Kohlensäure geben. Wenn sich also z. B. nach Fütterung mit einer Amidosäure eine entsprechende Zunahme des durch die Bunsen'sche Bestimmung zu erhaltenden kohlensauren Baryt im Harn zeigt, so beweist dies nicht sicher, dass die Amidosäure in Harnstoff übergegangen ist, denn die Erscheinung ist genau dieselbe, wenn die Amidosäure in Uramidosäure übergeht, eine Reaction, die bei einigen Amidosäuren, namentlich beim Taurin und auch bei der Amidobenzoësäure nachgewiesen ist (E. Salkowski).

Es besteht indessen doch ein sehr wesentlicher Unterschied: im Harnstoff sind beide N-Atome in gleicher Weise an die CO-Gruppe gebunden, in den Uramidosäuren steht dagegen das eine N-Atom noch mit einem grösseren Atomcomplex in Verbindung, der durch die alkalische Chlorbaryumlösung nicht gesprengt wird. Der Harnstoff liefert also nur Kohlensäure und Ammoniak, die Uramidosäure dagegen Kohlensäure, Ammoniak und eine Amidosäure. Während beim Harnstoff das entstehende Ammoniak der Kohlensäure äquivalent ist, beträgt es bei der Uramidosäure nur die Hälfte des Aequivalents. Gleiche Moleculargewichte Harnstoff und Uramidosäure, also z. B. 60 Grm. Harnstoff und 118 Grm. Uramidoessigsäure (Hydantoinsäure) liefern also dieselben absoluten Mengen kohlensauren resp. schwefelsauren Baryt, im vorliegenden Falle 197 Grm. $BaCO_3$ oder 233 Grm. $BaSO_4$, aber verschiedene Mengen Ammoniak: nämlich der Harnstoff 34 Grm., die Uramidosäure nur 17 Grm. Die gleichzeitige Bestimmung der Kohlensäure und des Ammoniaks ermöglicht uns also ein Urtheil darüber, ob die Kohlensäure aus Harnstoff oder aus Uramidosäure stammt.

Ein weiteres Hülfsmittel liegt in dem Einfluss der Zersetzungsprodukte auf den Grad der Alkalescenz der Flüssigkeit. Das bei der Zersetzung von Harnstoff gebildete normale kohlensaure Ammoniak setzt sich mit Chlorbaryum zu Chlorammonium und kohlensauren Baryt um, es beeinflusst, da diese beiden Substanzen neutral reagiren, die Alkalescenz der Flüssigkeit nicht. Wenn dagegen bei der Zersetzung saures kohlensaures Ammonium und eine neutral reagirende Amidosäure entsteht, so muss die Alkalescenz begreiflicherweise abnehmen. Von Einfluss auf diesen Alkalescenzzustand ist nun ausserdem die Natur der Uramidosäure resp. die Form derselben, d. h. der Umstand, dass es sich sowohl um das neutrale Salz einer Uramidosäure, als auch um das Anhydrid handeln kann: das Anhydrid beeinflusst die

[1]) Arch. Neerland. Tom. X. S. 56.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 58.

Alkalescenz stärker, als das Neutralsalz der Uramidosäure. Als Beispiel sei die Zersetzung des Harnstoffs und des uramidobenzoësauren Natrons angeführt:

1) $CON_2H_4 + BaCl_2 + 2NaHO = BaCO_3 + 2NaCl + 2NH_3$.

Die Alkalescenz der Flüssigkeit ändert sich beim Erhitzen nicht.

2) $\underset{\displaystyle COONa}{C_6H_4}.\ NH.\ CONH_2 + BaCl_2 + 2NaHO =$

$\underset{\displaystyle COONa}{C_6H_4}.\ NH_2 + BaCO_3 + 2NaCl + NH_3$

Die Alkalescenz nimmt um 1 Aequivalent ab.

Zur Bestimmung der Alkalescenzabnahme und des Ammoniaks verfährt man folgendermassen:

30 Cub.-Ctm. Harn und 30 Cub.-Ctm. der alkalischen Chlorbaryumlösung werden gemischt. Vom Filtrat nimmt man 15 Cub.-Ctm. zur Bestimmung der Alkalescenz mit $^1/_{10}$ oder $^1/_4$ Normalsäure unter Anwendung von Rosolsäure. Dieselbe darf nicht unter 8 bis 10 Cub.-Ctm. $^1/_{10}$ Alkalilösung betragen. Je 15 Cub.-Ctm. schliesst man in der oben angegebenen Weise in 2 Röhren ein und erhitzt. Die eine derselben dient zur Bestimmung der Alkalescenzabnahme und des kohlensauren Baryt, die andere zur Bestimmung des Ammoniaks. Die erste Röhre wird geöffnet, der Inhalt in ein Becherglas entleert, gut nachgespült, filtrirt, im Filtrat die Alkalescenz bestimmt. Die zweite Röhre wird unter verdünnter Salzsäure geöffnet, der Inhalt entleert, das Rohr nachgespült, die gesammte Flüssigkeit mit Magnesia destillirt, das Destillat in Normalsäure aufgefangen und diese zurücktitrirt. In Betreff der Details dieser Operationen muss auf das Original verwiesen werden. (Zeitschr. f. physiol. Chem. IV. S. 61).

IV. Die directe Bestimmung des Stickstoffs durch Erhitzen mit Natronkalk.

A. Princip. Erhitzt man stickstoffhaltige organische Substanzen im innigen Gemisch mit Natronkalk, so geben sie ihren Stickstoff vollständig in Form von Ammoniak ab. Das entwickelte Ammoniak kann in einem geeigneten Apparat in Säure aufgefangen und dann weiter bestimmt werden (Methode von Will-Varrentrapp).

Von dieser allgemeinen Regel giebt es eine Reihe von Ausnahmen.

1) Die aromatischen Substanzen, in denen Wasserstoffatome durch eine oder mehrere NO_2-Gruppen ersetzt sind, geben kein Ammoniak.

2) Manche aromatische Substanzen geben nicht allein Ammoniak, sondern auch neutral reagirende stickstoffhaltige Substanzen, welche die Acidität der zum Auffangen benutzten Säure nicht ändern. Der Stickstoffgehalt erscheint also zu niedrig. So giebt die Kynurensäure zu wenig Ammoniak, weil sich wahrscheinlich Chinolin bildet (Gruber[1]). In solchen Fällen ist die Bestimmung noch ausführbar durch

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 377.

Ueberführung der Base in das salzsaure Salz und Bestimmung der Salzsäure oder durch Ueberführung in das Platindoppelsalz und Wägung des beim Glühen desselben zurückbleibenden Platins.

3) Die Platindoppelsalze des Ammoniaks und Guanidin geben zu wenig Stickstoff; in solchen Fällen hilft der Zusatz von Zucker. (Fresenius, Makris[1]), Gruber).

4) Kreatin, Guanin, Pepton (Feder und Gruber l. c. S. 381) giebt seinen Stickstoffgehalt nicht vollständig ab. Auch für die Eiweisskörper wird dieses von verschiedenen Seiten angegeben, von Anderen bestritten.

Alle diese Momente mit Ausnahme von 3) können für den Harn gelegentlich in Betracht kommen. Für normalen Harn hat Gruber[2]) indessen durch Parallelbestimmungen nachgewiesen, dass das Erhitzen mit Natronkalk genau dieselben Werthe giebt, wie die Methode von Dumas, bei welcher das Gas gemessen wird und die für völlig entscheidend gilt.

B. Ausführung.

a) Das Schneider-Seegen'sche Verfahren. Bei diesem, am häufigsten angewendeten, Verfahren wird der Harn direct mit Natronkalk erhitzt. Der hierzu dienende Apparat ist in Fig. 8 abgebildet.

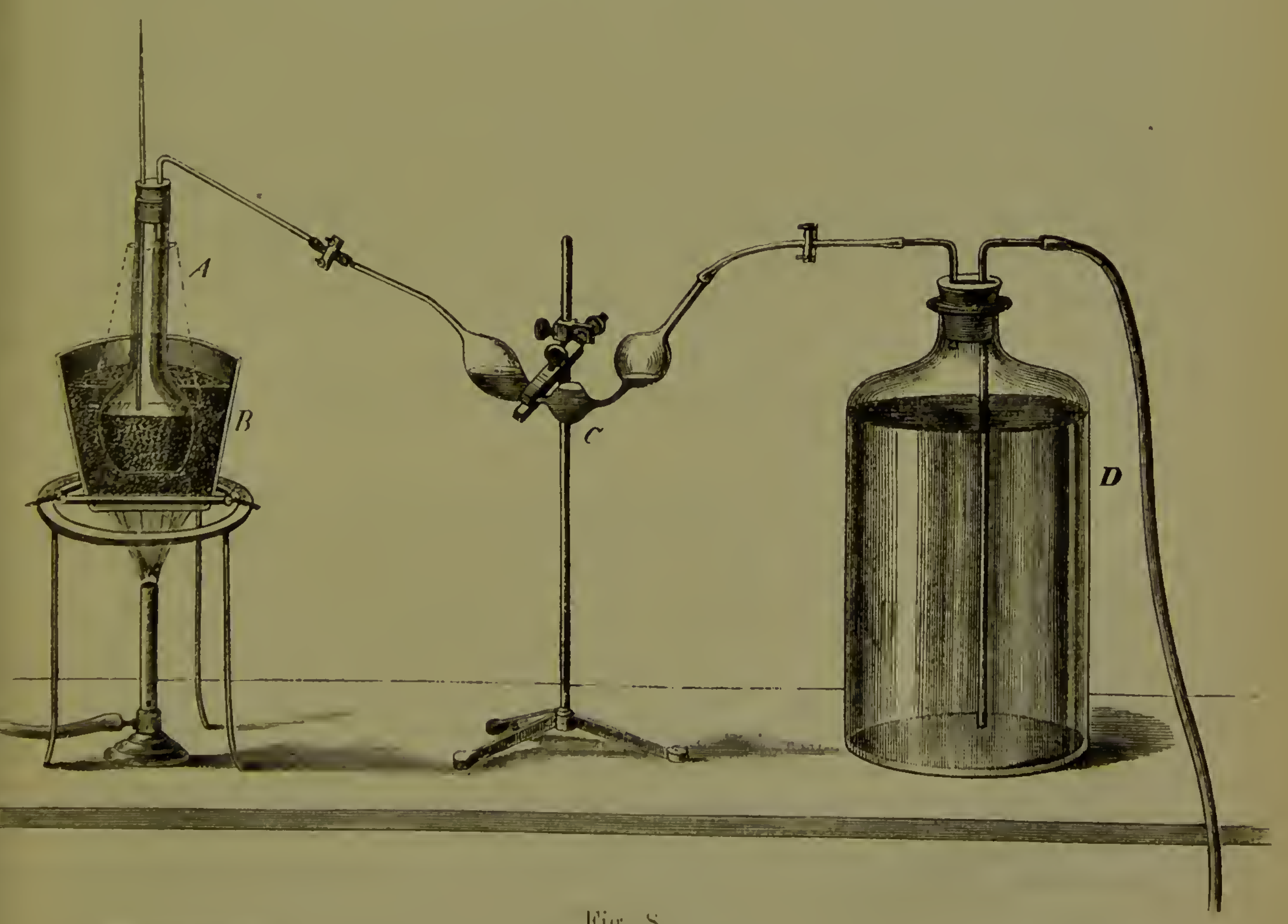


Fig. 8.

[1]) Annal. d. Chem. Bd. 184. S. 371.
[2]) l. c. S. 387.

Er besteht aus 3 Theilen: dem Kölbchen, dem Absorptionsapparat und dem Aspirator, welche durch Röhren mit einander verbunden sind.

1) Das zur Aufnahme des Natronkalks und des Harns dienende Kölbchen A fasst etwa 100 Cub.-Ctm. Der Hals desselben darf nicht zu kurz sein, damit der Kautschukstöpsel nicht anbrennt (10 bis 12 Ctm.). Das Kölbchen kann aus weichem Glas bestehen, schwerschmelzbares, böhmisches Glas hält nicht viel länger vor und ist erheblich theurer. Für das Manipuliren mit dem Kölbchen ist es bequem, wenn der Boden nicht rund, sondern etwas eingezogen ist, sodass man das Kölbchen hinstellen kann, jedoch nicht nothwendig. Das Kölbchen steht in Sand eingebettet in einem Kupfertiegel B, der seinerseits in einem Drahtdreieck ruht. Man setze denselben nicht direkt auf den Dreifuss: eine ausreichend starke Erhitzung ist dann nicht möglich. Der Hals des Kolbens ist mit einer Hülse von Kupferblech oder Eisenblech umgeben, welcher man einen der Wölbung des Kolbens entsprechenden Ansatz geben kann. Die Hülse muss 1 Ctm. vom unteren Rande des Kautschukstöpsel entfernt bleiben, sonst verkohlt der Kautschukstopfen.

Der Kautschukstöpsel trägt zwei Röhren: die eine reicht bis in die Mitte des Kolbens, ist oben in eine Spitze ausgezogen und zugeschmolzen, die andere dient zur Ableitung des Ammoniak und Wasserdampfes und überragt nach innen ein wenig den Stopfen. Sie steht mittelst eines kurzen Kautschukschlauches mit der Absorptionsvorrichtung C in Verbindung. Der Kautschukschlauch trägt eine Klemme. Der Absorptionsapparat enthält entweder titrirte Schwefelsäure, wenn man den Stickstoffgehalt alkalimetrisch bestimmen will oder mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnte Salzsäure, deren Gehalt nicht genau bekannt zu sein braucht.

Als Aspirator nimmt man zweckmässig eine grosse Flasche mit Heber und Kautschukschlauch oder mit einer Tubulatur am Boden und daran gesetztem Schlauch.

B. Herstellung der Normalschwefelsäure. Zur Bereitung der Normalschwefelsäure, die 49 Grm. SO_4H_2 im Liter enthält, giesst man 60 Grm. reine concentrirte Schwefelsäure (Acid. sulf. destill.), ungefähr abgewogen in destillirtes Wasser, verdünnt auf 1100 Cub.-Ctm., mischt gut durch und lässt erkalten. Den Gehalt dieser verdünnten Schwefelsäure kann man durch Titriren mit Normalnatronlauge ermitteln, deren Darstellung früher beschrieben (s. S. 20) oder, was vorzuziehen ist, auf gewichtsanalytischem Wege. Zu dem Zweck misst man mit der Messpipette 20 Cub.-Ctm. ab, lässt in einen Messkolben von 100 Cub.-Ctm. fliessen und füllt bis zur Marke auf. Von dieser verdünnten Mischung nimmt man je 20 Cub.-Ctm. = 4 Cub.-Ctm. der ursprünglichen Säure, genau abgemessen, zur Bestimmung. Man lässt 20 Cub.-Ctm. in ein Bechergläschen fliessen, verdünnt etwas, erhitzt bis fast zum Sieden, setzt eine zur Fällung mehr als ausreichende Menge Chlorbaryum hinzu, erwärmt auf dem Wasserbad, bis der

schwefelsaure Baryt sich gut abgesetzt hat. Das weitere Verfahren ist dann genau so, wie es bei der Bunsen'schen Bestimmung beschrieben (S. 56). Man wiederholt die Bestimmung einige Mal und nimmt das Mittel.

Berechnung. Es sei bei der Bestimmung Baryumsulfat gefunden im Mittel 0.5138 Grm. für 4 Cub.-Ctm., also für 1000 128.45 Grm. $BaSO_4$. Daraus berechnet sich der Gehalt an Schwefelsäure SO_4H_2 im Liter nach der Gleichung:

$$233 : 98 = 128{,}45 : x$$

zu 53.597 Grm. Die Säure soll enthalten 49,0 Grm., sie muss somit verdünnt werden. Das Volumen, auf das 1 Liter der Säure gebracht werden muss, findet man nach der Gleichung:

$$49 : 1000 = 53.597 : x$$
$$x = 1093.8.$$

Man muss also zu 1 Liter der Lösung noch 93.8 Cub.-Ctm. Wasser hinzusetzen. Zu dem Zweck misst man 1 Liter im Literkolben genau ab, entleert die Säure möglichst vollständig in eine trockene Flasche, spült den Literkolben mit 93,8 Cub.-Ctm. Wasser (mittelst Bürette abgemessen) nach, giesst das Wasser zu der Säure und lässt gut abtropfen. Da die Normalschwefelsäure sich gut hält, macht man zweckmässig mehrere Liter, etwa 5 auf einmal. Man nimmt dann 260 Grm. reine Schwefelsäure und verdünnt auf 5100 Cub.-Ctm. — Ausser der Normalsäure wendet man zweckmässig noch schwächere Säuren an, namentlich $^1/_{10}$ Normalsäure und $^1/_5$ oder $^1/_4$ Säure. Die Herstellung dieser verdünnten Lösungen ist einfach. Man misst 100 Cub.-Ctm. im Kölbchen ab, giesst in einen Literkolben und spült mit Wasser nach, füllt auf 1 Liter auf.

Die Anfertigung der Normallauge ist schon früher (S. 20) besprochen. Stellt man sich für den vorliegenden Zweck Normallauge her, so titrirt man sie natürlich mit Schwefelsäure.

C. Ausführung der Bestimmung. Man lässt in ein kleines Becherglas 10 Cub.-Ctm. Normalschwefelsäure oder bei sehr dünnem Harn $^1/_4$ Normalschwefelsäure einfliessen, setzt einige Tropfen alkoholische Rosolsäurelösung hinzu, saugt die Säure in den Will-Varrentrapp'schen Apparat ein, indem man die längere dünne Röhre in die Säure eintaucht, und fixirt den Apparat im Stativ. Ein kleiner Rest der Säure bleibt in dem Bechergläschen zurück, man deckt dasselbe mit einem Uhrglas zu und stellt es bei Seite. Alsdann schüttet man eine etwa 1 Ctm. hohe Lage Sand in den Kupfertiegel, schraubt die Klemme an dem Kautschukschlauch zu und füllt das Kölbchen zur Hälfte mit frisch ausgeglühtem, völlig erkaltetem Natronkalk. (Das Ausglühen hat den Zweck, Wasser und etwa angezogenes Ammoniak zu entfernen; zweckmässig glüht man eine zu mehreren Bestimmungen ausreichende Quantität aus und füllt den Natronkalk noch warm in einen gut verschliessbaren Kolben; er hält sich sehr lange brauchbar), streift die Hülse über und misst 5 Cub.-Ctm. des

filtrirten Harns ab. Man lässt denselben auf den Natronkalk fliessen, bläst den letzten Tropfen ab und setzt schnell den Kautschukstopfen auf.

Jetzt setzt man zunächst das Kölbchen in den Tiegel, streift den Schlauch auf die Röhre des Will-Varrentrapp'schen Apparates und öffnet die Klemme; hat man richtig operirt, so zeigt die Schwankung der Flüssigkeit in demselben einen geringen Ueberdruck im Kolben an, welcher von der Erwärmung beim Auffliessen des Harns auf den Natronkalk herrührt. Nunmehr füllt man den zwischen Kolben und Tiegel noch befindlichen Raum vollends mit Sand an und erhitzt anfangs gelinde, dann allmälig stärker, schliesslich mit voller Flamme. Bei gutem Gasdruck reicht ein gewöhnlicher kräftiger Brenner aus: das starke Erhitzen muss mindestens $1/2$ bis $3/4$ Stunde dauern. Es entwickelt sich massenhaft Ammoniak, welches die Flüssigkeit in dem zunächst gelegenen Theil des Absorptionsapparates roth färbt. Die Färbung mit Rosolsäure ermöglicht eine genaue Beobachtung des Verlaufes. Das Ende der Operation ist nicht immer daran zu erkennen, dass die Flüssigkeit in den Absorptionsapparat zurücksteigt: die oft eintretende Entwicklung von Kohlenwasserstoffen verhindert diese Erscheinung; man kann sich indessen nach dem Verschwinden der Wassertropfen in dem Ableitungsrohr richten.

Ist die Verbrennung beendet, so streift man den Schlauch des Aspirators, der vorläufig noch mit einer Klemme geschlossen ist, auf den Absorptionsapparat, öffnet die Klemme ein wenig, sodass die Luft in dem Apparat etwas verdünnt wird und bricht die Spitze der lang ausgezogenen Röhre (am Kölbchen) ab; es ist sehr zweckmässig, dabei den Schlauch, der den Aspirator mit dem Absorptionsapparat verbindet, noch mit den Fingern zu comprimiren, damit nicht durch die plötzlich eintretende Druckschwankung Flüssigkeit aus dem Apparat in den Schlauch geschleudert wird. Man lässt nun den Luftstrom im langsamen Tempo etwa eine Viertelstunde lang durch den Apparat streichen (die dabei auftretenden Nebel sind ohne Bedeutung), löscht dann die Flamme, löst die Kautschukverbindungen, entleert den Absorptionsapparat in das vorher benutzte Bechergläschen, spült mehrmals mit Wasser nach und titrirt mit Alkalilauge bis zur bleibenden Rothfärbung.

D. Berechnung. Es seien angewendet 5 Cub.-Ctm. Harn und 10 Cub.-Ctm. Säure, zum Eintritt der Endreaction gebraucht 4,7 Cub.-Ctm. Natronlauge, also 5,3 Cub.-Ctm. Säure durch das aus dem Harn entwickelte Ammoniak gebunden. 100 Cub.-Ctm. Harn würden also binden $20 \times 5{,}3 = 106$ Cub.-Ctm. 1 Liter der Schwefelsäure entspricht 14 Grm. Stickstoff, also 106 Cub.-Ctm.

$$\frac{106 . 14}{1000} = 1{,}484 \text{ Grm.}$$

Der Harnstoffgehalt ergiebt sich unter der Annahme, dass sämmtlicher Stickstoff in Form von Harnstoff ausgeschieden wird, nach der Formel

$$\frac{106 \cdot 30}{1000} = 3{,}18 \text{ Grm. in } 100 \text{ Cub.-Ctm.}$$

Bestimmung des Ammoniaks als Chlorammonium.

Die Bestimmung des Ammoniaks mit Hülfe titrirter Säure und Lauge giebt unter Umständen ungenaue Resultate, namentlich bei Fütterungsversuchen mit Substanzen der aromatischen Reihe. Es kann sich dann ereignen, dass ein Theil des Stickstoffs nicht in Form von Ammoniak austritt, sondern in Form von Anilin und ähnlichen Basen. Das Anilin bildet nun zwar Salze mit Säuren, reagirt aber nicht alkalisch. Wenn man zu einer abgemessenen Menge Normalsäure Anilin hinzusetzt, braucht man darum nicht weniger Natronlauge zum Neutralisiren. Dieser Antheil an Stickstoff würde somit der Bestimmung ganz entgehen. In einem solchen Falle kann man das Ammoniak als Chlorammonium bestimmen.

Man füllt den Will-Varrentrapp'schen Apparat etwa zur Hälfte mit verdünnter Salzsäure (1 Vol. Salzsäure 4 Vol. Wasser), führt die Verbrennung wie gewöhnlich aus, spült dann den Inhalt des Will-Varrentrapp'schen Apparates in ein Schälchen und dampft im Wasserbad völlig zum Trocknen zur Entfernung aller überschüssigen Salzsäure, da nur, wenn dieses mit Sicherheit anzunehmen ist, die Chlorbestimmung einen Rückschluss auf die Menge des Ammoniaks gestattet.

Die Chlorbestimmung geschieht mit titrirter Silberlösung zweckmässig einer solchen, von der 4 Cub.-Ctm. 0,01 Stickstoff entsprechen. Man erhält dieselbe durch Auflösen von 30,35 Grm. geschmolzenem Argent. nitric. und Verdünnen der Lösung auf ein Liter. — Der beim Eindampfen gebliebene Rückstand wird in Wasser gelöst, in ein kleines Kölbchen filtrirt, einige Tropfen neutrales chromsaures Kali (K_2CrO_4) hinzugesetzt, alsdann so viel Silberlösung aus der Bürette, bis die Flüssigkeit eine beim Umschütteln bleibende röthliche Färbung zeigt.

Die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. Silberlösung, durch 2 dividirt, ergiebt den Gehalt an Stickstoff in 1000 Cub.-Ctm. ausgedrückt in Grammen.

b) Die Bestimmung im Rohr (ältere Voit'sche Methode.[1]) 5 Cub.-Ctm. Harn lässt man auf eine zum vollständigen Aufsaugen hinreichende Menge ausgeglühten Sand oder gebrannten Gyps fliessen, der vorher mit einigen Tropfen starker Oxalsäurelösung versetzt ist — ein Zusatz von 0,5 Grm. Oxalsäure auf 5 Cub.-Ctm. Harn ist völlig ausreichend — dampft im Wasserbad völlig zur Trockne. Verlust von Ammoniak ist dabei nicht zu befürchten. Das trockene Pulver kratzt man mittelst Messer oder Platinspatel heraus, füllt ein 30 bis 35 Ctm. langes, hinten in eine umgebogene Spitze ausgezogenes Verbrennungsrohr zur Hälfte oder etwas darüber mit vorher geglühtem, dann über Schwefelsäure erkaltetem Natronkalk, schüttet den Natronkalk bis auf eine etwa 5 Ctm. lange Schicht aus, mischt ihn in

[1]) Vgl. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 70 und Gruber, Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 385.

der Reibschale mit dem Gypspulver schnell durch, füllt das Pulver möglichst vollständig in die Röhre, reibt noch einmal mit etwas Natronkalk nach und schüttet das Pulver gleichfalls nach. Reste, die in der Schale hängen bleiben, wischt man mit einem ganz kleinen Stückchen etwas feuchtem Filtrirpapier aus, rollt dieses zusammen und wirft es in die Röhre. Den Rest der Röhre füllt man bis auf 3 Ctm., welche leer bleiben, mit reinem Natronkalk und setzt auf den Natronkalk einen Asbestpfropfen. Man klopft das Rohr auf dem Tisch, so dass sich ein Kanal bildet zum Entweichen der Gase, wischt das leere Stück der Röhre mit Papier aus und setzt den mit 10 Cub.-Ctm. Normalschwefelsäure beschickten Will-Varrentrapp'schen Apparat mittelst Gummistopfen an das vordere Röhrenende an. Das Verdampfen des Harns kann man auch in kleinen sehr dünnen Glasschälchen, „Hofmeister'schen Schälchen", vornehmen, welche dann mit dem Natronkalk zerdrückt werden. Statt in der Reibschale kann man auch im Rohr selbst mittelst des Mischdrahtes mischen.

Man erhitzt nun das Rohr im Verbrennungsofen: der hinterste, reinen Natronkalk enthaltende Theil des Rohrs wird durch 2 bis 3 Flammen so heiss gehalten, dass sich kein Wasser verdichten kann, die Verbrennung selbst beginnt erst, wenn der vordere, reinen Natronkalk enthaltende, Röhrentheil in Rothglut ist: man schreitet von vorn langsam nach hinten vor, indem man die Flammen der Reihe nach anzündet, sodass die Glasblasen stetig und nicht zu schnell den Absorptionsapparat passiren. Schliesslich ist die ganze Röhre rothglühend. Die Verbrennung ist beendet, wenn dabei die Säure im Will-Varrentrapp zurückzusteigen anfängt. Nunmehr werden die Flammen etwas verkleinert, bis die Flüssigkeit vollends zurücksteigt, die Spitze des Absorptionsapparates wird mit dem Aspirator verbunden und die Spitze des Verbrennungsrohrs abgebrochen: man lässt etwa eine Viertelstunde langsam Luft durchgehen. Im Uebrigen ist das Verfahren ebenso wie das beschriebene Schneider-Seegen'sche. Was über die Beschränkung in der Anwendung der alkalimetrischen Methode gesagt ist, gilt natürlich auch für dieses Verfahren. Der Vorzug liegt in der grösseren Sicherheit für die Vollständigkeit der Verbrennung, namentlich bei Gegenwart heterogener stickstoffhaltiger Substanzen im Harn.

Die Fälle, in denen man genöthigt wäre, statt der Natronkalkmethode die Dumas'sche volumetrische Stickstoffbestimmung anzuwenden, sind so äusserst selten, dass in Beziehung derselben auf die Lehrbücher der analytischen Chemie verwiesen werden kann. Man nimmt nach E. Ludwig[1]) zweckmässig 5 Cub.-Ctm. Harn, die auf einem mit Kupferoxyd gefüllten Schiffchen von Kupfer ausgetrocknet werden.

9. Abstammung und Bildung des Harnstoffs. Es kann von vornherein nicht zweifelhaft sein, dass der Harnstoff im Körper aus dem

---

[1]) Wien. med. Jahrb. 1880. S. 499.

Eiweiss entsteht; ob ausser diesem im weitesten Sinne, also mit Einschluss von Bindegewebe, Leim etc., noch andere Quellen für seine Entstehung in Betracht kommen, soll später erörtert werden. Bezüglich seiner Entstehung aus dem Eiweiss ergeben sich zunächst drei Fragen: 1) giebt das Eiweiss direct Harnstoff oder durch eine Reihe von Zwischenstufen hindurch; 2) geht das Eiweiss, das wir in der Nahrung aufnehmen, selbst in Harnstoff über oder wird es vorher organisirt, ehe es zerfällt, wird es Zellenbestandtheil? 3) entsteht der Harnstoff in der Niere oder in einem anderen Organ oder in den Geweben des Körpers im Allgemeinen?

1. Entsteht der Harnstoff aus dem Eiweiss direct oder durch Zwischenstufen hindurch?

Bei dem unzweifelhaften Ueberwiegen der Oxydationsvorgänge im Körper lag es gewiss sehr nahe, zu versuchen, ob das Eiweiss vielleicht ausserhalb des Organismus beim Behandeln mit Oxydationsmitteln Harnstoff giebt. In der That gab Béchamp[1]) an, durch Einwirkung von übermangansaurem Kali auf Eiweiss Harnstoff erhalten zu haben und auch Ritter[2]) hielt diese Angabe gegenüber den gegentheiligen Erfahrungen von Städeler[3]), Löw[4]), Tappeiner[5]) aufrecht, die neuesten Versuche von F. Lossen[6]) haben aber die unerwartete Aufklärung gegeben, dass der bei der Oxydation entstehende Körper nicht Harnstoff ist, sondern Guanidin, welches in seinen Reactionen, namentlich in der Schwerlöslichkeit der salpetersauren Verbindung grosse Aehnlichkeit mit Harnstoff zeigt.

Damit ist nun freilich nicht erwiesen, dass eine directe Bildung von Harnstoff aus Eiweiss durch Oxydation auch innerhalb des Körpers nicht möglich sei, denn es finden im Organismus mancherlei Reactionen statt, die wir ausserhalb des Körpers nicht realisiren können, aber es fehlt dieser Annahme doch die Stütze von chemischer Seite. Mancherlei andere Erfahrungen machen es ausserdem unwahrscheinlich, dass der Zerfall des Eiweiss überhaupt in erster Linie ein oxydativer ist. Auch durch keinerlei andere Reactionen ist es bisher gelungen, aus dem Eiweiss direct Harnstoff abzuspalten, wohl aber ist dieses auf Umwegen möglich. Die Cyanverbindungen werden nämlich regelmässig aus Eiweiss oder dem Eiweiss nahestehenden Substanzen dargestellt und sind leicht in Harnstoff überzuführen; ebenso geht das sogenannte $1\frac{1}{2}$fach kohlensaure Ammoniak (carbaminsaures Ammoniak), das aus Eiweiss darstellbar ist, nach Basaroff beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 130 bis 140° in Harnstoff über.

---

1) Compt. rend. Bd. 70. S. 866; Bd. 73. S. 1323.
2) Ebend. Bd. 73. S. 251.
3) Journ. f. pract. Chem. Bd. 72. S. 251.
4) Ebendas. N. F. Bd. 2. S. 289.
5) Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. W. 1871. 6. Mai.
6) Annal. d. Chem. Bd. 201. S. 369.

Diese Erfahrungen legen den Gedanken nahe, dass auch im Organismus der Harnstoff nicht direct aus Eiweiss entsteht, sondern durch eine Reihe von Zwischenstufen hindurch. Ueber den näheren Modus der Harnstoffbildung sind eine Reihe von Theorien aufgestellt, von denen indessen keine als völlig erwiesen angesehen werden kann.

1. Die Theorie von Schultzen und Nencki: Das Eiweiss zerfällt im Körper in Amidosäuren, diese gehen in Harnstoff über. Das Eiweiss liefert bei Einwirkung verschiedener Agentien, namentlich starker Säuren, Alkalien, überhitztes Wasser regelmässig eine Reihe von Amidosäuren, namentlich Leucin (Amidocapronsäure) $C_6H_{13}NO_2$ Asparaginsäure (Amidobernsteinsäure) $C_4H_7NO_4$, Tyrosin $C_9H_{11}NO_3$. Das Bindegewebe, das Ossein (die organische Grundlage der Knochen) und der Leim selbst liefert unter denselben Bedingungen Leucin und Glycocoll (Amidoessigsäure) $C_2H_5NO_2$.

Denselben Zerfall bewirkt, nach der wichtigen Entdeckung von W. Kühne[1]) auch das Trypsin. Digerirt man Eiweiss mit Pankreasdrüse unter Vermeidung von Zersetzungen, so liefert es nach Kühne reichliche Mengen von Pepton, Leucin und Tyrosin. Nach späteren Versuchen von Radziejewski und E. Salkowski[2]), sowie von Knieriem[3]) entstehen dabei auch kleine Mengen von Asparaginsäure, vielleicht nur deshalb gering erscheinend, weil das Verfahren zur Isolirung der Säure ziemlich unvollkommen ist. Aus Leim erhielt Nencki[4]) bei der Trypsinverdauung auch grosse Mengen Glycocoll.

Bereits vor Schultzen und Nencki war die Vermuthung ausgesprochen, dass diese Amidosäuren in Harnstoff übergehen möchten. Schultzen und Nencki haben jedoch zuerst den Weg des Experimentes am Thier über den Modus der Harnstoffbildung betreten. Sie zeigten in einer seitdem berühmt gewordenen Arbeit[5]), dass Glycocoll und Leucin im Körper in Harnstoff übergehen, während der Versuch mit Tyrosin zweifelhaft ausfiel. Die Versuche der Autoren liessen nun insofern noch eine Lücke, als sie sich zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs ausschliesslich der gewöhnlichen Bunsen'schen Methode bedienten. Diese aber kann, wie bereits erörtert, seitdem man die Bildung von Uramidosäure im Körper kennen gelernt hat, nicht mehr als ganz beweisend angesehen werden, doch ergaben auch die nach verbesserten Methoden angestellten Versuche von E. Salkowski[6]) mit aller Sicherheit, dass Glycocoll mehr oder weniger vollständig in Harnstoff übergeht. — Eine Ergänzung erfuhren die Versuche von Schultzen und Nencki durch Knieriem[7]), welcher zeigte, dass auch die Aspara-

---

[1]) Virchow's Arch. Bd. 39. S. 130.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 1050.

[3]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 11. S. 199.

[4]) M. Nencki: Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweiss bei der Fäulniss mit Pankreas. Bern. 1876.

[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. S. 124.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 100.

[7]) Zeitschr. f [illegible] l Bd. 10. S. 263.

ginsäure in Harnstoff übergeht und alle Amidosäuren beim Huhn in Harnsäure.[1])

Was den Modus dieser Umwandlung der Amidosäuren in Harnstoff betrifft, so lassen Schultzen und Nencki die Möglichkeit offen, dass als Durchgangsglieder Körper aus der Cyangruppe auftreten. Es ist aber auch denkbar, dass die Amidosäuren zuerst, wie bei der Fäulniss, zu den Ammonsalzen der nächsten niederen Fettsäure oxydirt werden, so z. B. das Leucin zu valerinsaurem Ammoniak

$$C_6H_{13}NO_2 + O_2 = C_5H_9O_2NH_4 + CO_2.$$

Diese würden dann, wie andere pflanzensaure Salze oxydirt werden, und das entstandene kohlensaure Ammoniak direct in Harnstoff übergehen.

An der Thatsache, dass Eiweiss im Organismus unter Bildung von Amidosäuren zerfällt und diese in Harnstoff übergehen, ist somit nicht zu zweifeln. Dagegen sind die Unterlagen für ein Urtheil darüber, wie umfangreich dieser Process verläuft, sehr unsichere. Schultzen und Nencki sprechen sich dahin aus, dass der Zerfall der Eiweisskörper der „Hauptsache nach“ in der angegebenen Richtung erfolgt, an einer anderen Stelle (l. c. S. 139) aber schätzen sie, die Versuche von Kühne zu Grunde legend, die Menge des so entstehenden Harnstoffs beim Menschen auf 3 Grm.; diese letztere Angabe bleibt vielleicht sehr erheblich hinter der Wahrheit zurück, da wir Gründe zur Vermuthung haben, dass auch in den Geweben Spaltung von Eiweiss in derselben Richtung vorkommt, es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass selbst diese Schätzung noch zu hoch ist.

Man kann es als sicher ansehen, dass der stickstofffreie Theil des Eiweiss in Fett übergehen kann — wie weit dieser Vorgang unter normalen Ernährungsverhältnissen eine Rolle spielt, ist eine andere Frage — ein solcher Vorgang ist mit der Spaltung des Eiweiss in der angegebenen Richtung kaum zu vereinigen.

2. Die Anhydridtheorie von Schmiedeberg[2]): Der Stickstoff des Eiweiss tritt als kohlensaures Ammon aus, dieses geht direct unter Abgabe von Wasser in Harnstoff über. Diese Anschauung stützt sich einerseits auf die reichliche Bildung von kohlensaurem Ammon aus Eiweiss bei Einwirkung starker Alkalien, namentlich Barythydrat und bei der Fäulniss, andererseits auf die Thatsache, dass kohlensaures Ammon dem Organismus einverleibt, leicht in Harnstoff übergeht, wie Schmiedeberg und Hallervorden[3]) für den Hund gefunden, Coranda[4]) für den Menschen, Feder und E. Voit[5]) für den Hund bestätigt haben. Ebenso wie kohlensaures Ammon verhalten sich natürlich auch die leicht oxydabelen organischsauren Ammoniumsalze (Feder und Voit).

(Die ersten Angaben über die Bildung von Harnstoff aus Ammoniak rühren von Knieriem[6]) her. Nach diesem Autor soll bei Fütte-

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 13. S. 36.
[2]) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 8. S. 1.
[3]) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 10. S. 126.
[4]) Ebendas. Bd. 12. S. 76.
[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 177.
[6]) Ebendas. Bd. 10. S. 263.

rung mit Salmiak beim Hunde das Ammoniak desselben in Harnstoff übergehen. Diese Angabe bestätigte sich nicht oder doch nur sehr theilweise. E. Salkowski[1]) kam durch mehrere Versuchsreihen zu dem Schluss, dass der grössere Theil des Salmiak unverändert ausgeschieden wird. Die Annahme, dass der fehlende Rest in Harnstoff übergegangen sei, liess sich wohl mit den Versuchsergebnissen vereinigen, aber nicht stricte erweisen. Feder[2]) gelangte durch seine Versuche sogar zu dem Resultat, dass das Ammoniak des Salmiaks vollständig wiedererscheint, ein Schluss, den Verf. aber nicht als zwingend anerkennen kann. Dagegen fand E. Salkowski (l. c.), dass bei Kaninchen das Ammoniak des Chlorammonium vollständig im Körper verschwindet und eine dem Stickstoffgehalt desselben entsprechende Quantität Harnstoff mehr ausgeschieden wird. Dass dieser Harnstoff nicht aus zersetztem Körpereiweiss stammt, geht daraus hervor, dass die Schwefelausscheidung keine Steigerung erfährt, auf dieselbe Menge Schwefel also unter dem Einfluss des Salmiak mehr Harnstoff im Harn erscheint. Am Pflanzenfresser war also der Nachweis, dass das Ammoniak im Thierkörper in Harnstoff übergeht, schon vor den wichtigen Versuchen von Hallervorden mit Sicherheit geführt. Ueber die Gründe des verschiedenen Verhaltens vergl. weiter unten beim Ammoniak).

3. Die Cyansäuretheorie. — Schultzen und Nencki haben bereits auf die Möglichkeit hingewiesen, dass bei dem Uebergang von Eiweiss in Harnstoff Cyansäure oder Cyanamid auftritt. Hoppe-Seyler[3]) hält es für wahrscheinlich, dass der Harnstoff aus Cyansäure und Ammoniak entsteht. E. Salkowski[4]) hat die Hypothese aufgestellt, dass der Harnstoff aus der Einwirkung zweier Cyansäuremolecüle in statu nascendi auf einander hervorgehe, ein Vorgang, der ausserhalb des Organismus allerdings noch nicht nachgewiesen ist. Diese Annahme erklärt auch die Bildung von Harnstoff aus eingeführtem Ammon. Wir hätten:

a) normal

Cyansäure + Cyansäure + Wasser = Harnstoff + Kohlensäure.

$$CONH + CONH + H_2O = CON_2H_4 + CO_2$$

b) nach Zufuhr von Ammoniak

$$2(CONH) + 2NH_3 = 2(CON_2H_4).$$

Diese Anschauung stützt sich einerseits darauf, dass aller Wahrscheinlichkeit nach, wenigstens ein Theil des Eiweiss in einen sehr kohlenstoff- und wasserstoffreichen (Fett) und einen sehr stickstoffreichen Atomcomplex gespalten wird, andererseits auf die Bildung der Uramidosäuren, welche als substituirte Harnstoffe anzusehen sind.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 1.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 13. S. 256 und XIV. S. 121.

3) Hoppe-Seyler, Physiolog. Chem. 1881. S. 810.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 41.

Nach dem Eingeben von Taurin fand E. Salkowski[1]) im Hunde- und Menschenharn eine neue Säure „Uramidoisäthionsäure" von der Zusammensetzung

$$CO\langle^{NH_2}_{NH} . CH_2 . CH_2 . SO_3H.$$

Man erkennt darin leicht den Harnstoff wieder, dessen eines H-Atom in einer Amidgruppe durch eine aus dem Taurin stammende Atomgruppe ersetzt ist.

Ebenso fand sich nach Fütterung mit Amidobenzoësäure[2]): Uramidobenzoësäure von der Zusammensetzung

$$CO\langle^{NH_2}_{NH} . C_6H_4 . COOH$$

Diese Verbindungen entstehen ausserhalb des Körpers ganz besonders leicht durch directe Anlagerung von Cyansäure an die Amidosäure. Erhitzt man äquivalente Mengen Taurin und Kaliumcyanat in Lösung eine halbe Stunde im Wasserbad oder lässt man kalt 24 Stunden stehen, so enthält die Flüssigkeit nichts, als das Kaliumsalz der Uramidoisäthionsäure[3])

$$\begin{matrix} CH_2NH_2 \\ | \\ CH_2SO_3H \end{matrix} + CONK = CO\langle^{NH_2}_{NH} . CH_2 . CH_2 . SO_3K$$

Indessen beweist diese Reaction nicht unmittelbar die Existenz von Cyansäure im Körper. Heintz und P. Griess haben bereits gezeigt, dass die Uramidosäuren auch beim Schmelzen von Harnstoff mit Amidosäure entstehen. Hoppe-Seyler und Baumann[4]) fanden, dass sich auch beim längeren Erwärmen der Lösungen von Harnstoff und Amidosäuren bei Anwesenheit von Barythydrat Uramidosäure bildet.

4) Die Carbaminsäuretheorie. Nach der Ansicht von Drechsel[5]) gehen die Amidosäuren in Carbaminsäure über und 2 Mol. Carbaminsäure bilden auf einander wirkend Harnstoff, Kohlensäure und Wasser:

$$CO\langle^{NH_2}_{OH} + CO\langle^{NH_2}_{OH} = CO\langle^{NH_2}_{NH_2} + CO_2 + H_2O$$

Diese Ansicht stützt sich darauf, dass bei der Oxydation von Leucin und Glycocoll nach Drechsel Carbaminsäure entsteht. Drechsel giebt auch an, Carbaminsäure im Blut gefunden zu haben.

Gegenüber diesen neueren Anschauungen, welche von den als solchen nachgewiesenen Spaltungsproducten des Eiweiss ausgehen, betrachtete eine ältere Anschauung die stickstoffhaltigen Substanzen,

[1]) Virchow's Arch. Bd. 58. S. 461 und Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 6. S. 744.

[2]) E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 117.

[3]) Derselbe. Ebendas. Bd. 6. S. 1191.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 34.

[5]) Sitzungsber. d. kgl. sächs. Acad. d. Wiss. Math.-physik. Klasse. 1875 und Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 12. S. 417.

welche der Harn ausser Harnstoff enthält, als Vorstufen desselben, namentlich das Kreatin und die Harnsäure. Diese beiden letzteren Substanzen, die in der That bei manchen Reactionen Harnstoff geben, sollten gewissermassen Ueberbleibsel einer unvollständig im Organismus abgelaufenen Reaction sein, Reste, welche den Zersetzungsvorgängen entgangen sind. Inwieweit diese Anschauung noch Anspruch auf Berücksichtigung hat, soll bei den betreffenden Substanzen selbst erörtert werden.

II. Nach dem Genuss reichlicher Mengen von Fleisch resp. nach Verabreichung solcher bei Hunden nimmt die Menge des im Harn entleerten Harnstoffs schnell und ansehnlich zu. Es fragt sich nun, geht das Eiweiss der Nahrung direct in Harnstoff über oder wird es vorher organisirt, wird es vorher Zellenbestandtheil. Wir schliessen uns der Anschauung von Voit an, dass das Eiweiss der Nahrung nach der Resorption durch die Blutgefässe den Organen zugetragen wird und dort in Berührung mit den Zellen derselben die Bedingungen seines Zerfalles findet „circulirendes Eiweiss“ oder aber vermöge besonderer in den Organen herrschender Bedingungen in die Zellen übertritt und zu „Organeiweiss“ wird, dass nicht aber das Eiweiss der Nahrung zuerst organisirt wird und dann erst zerfällt. Ist es einmal organisirt, ist es „angesetzt“, so bildet es einen bleibenden Bestandtheil des Körpers, so lange bis wiederum die Ernährungsbedingungen des Körpers andere werden.

Die Gründe für diese Anschauung der directen Umwandlung von Eiweiss in Harnstoff sind hauptsächlich folgende: Panum[1]) fütterte Hunde mit bestimmten Mengen mageren Pferdefleisches, z. B. 500 Grm., entzog den Thieren den Harn in bestimmten Zeitintervallen mittelst Catheters und einer auf das äussere Ende des Catheters angepassten gut schliessenden Spritze und bestimmte den Harnstoffgehalt des Harns. Während der 2. bis 3. Stunde nach einer solchen Mahlzeit steigt die Harnsecretion und Harnstoffausscheidung stark an und im Verlaufe von 7 bis 7½ Stunden nach der Mahlzeit ist bereits die Hälfte desjenigen Harnstoff ausgeschieden, welcher dieser Nahrung überhaupt entspricht. Zu ähnlichen Resultaten führten die Untersuchungen von C. Ph. Falck[2]).

Es ist nun gewiss sehr schwer denkbar, dass innerhalb so kurzer Zeit Verdauung, Resorption, Organisirung und Wiedereinreissen der Zellen stattfinden soll. Und noch schwerer denkbar ist es, wie Voit mit Recht bemerkt, dass der Process des Aufbaues von Zellen und das Wiederzugrundegehen genau proportional sein soll der Grösse der Eiweisszufuhr, dass wir es also in der Hand haben sollten, die Grösse dieses Umsatzes der Gewebe beliebig zu steigern.

Allerdings ist eine Zunahme der Masse der Organe, ein Ansatz, nur möglich bei reichlicher Zuführung der die Zellen constituirenden Substanzen und insofern

---

[1]) Virchow-Hirsch, Jahresber. f. 1874. S. 239.

[2]) Beiträge zur Physiol., Hygiene, Pharmak. etc. Stuttgart 1875. S. 183.

können wir die Production von Zellsubstanz beeinflussen: führen wir das Ernährungsmaterial in ungenügender Menge zu, so kann auch eine physiologische Neubildung nicht stattfinden. Allein die Zuführung von Ernährungsmaterial ist nur eine Bedingung. Die andere, wesentlichere Bedingung liegt in den Zellen selbst; es hängt von Zuständen der Zellen ab, ob sie von dem sie reichlich umfluthenden Ernährungsmaterial Nutzen ziehen oder nicht. Die Eigenschaft, in erheblichem Grade anzusetzen, ist bei den Thieren ziemlich verbreitet, bei unseren Hausthieren vielfach durch Züchtung besonderer Racen ausgebildet, beim Menschen selten, wenigstens in ihren höheren Graden. Direct können wir eine vermehrte bleibende Gewebsproduction nicht hervorrufen, dagegen können wir allerdings auf Umwegen darauf hinwirken, local durch Uebung, allgemein durch Verbesserung der hygienischen Verhältnisse etc.

Ein zweiter Grund gegen die Annahme einer vorgängigen Organisation des Eiweisses ist mehr anatomischer Natur. Wir können mikroskopisch nichts von derartigem massenhaften Zerfall und Wiederaufbau nachweisen, im Gegentheil: die Zelle des erwachsenen Organismus zeigt eine sehr bemerkenswerthe Persistenz: es sind ausschliesslich die Epithelialgebilde, an denen umfangreiche Regenerationsvorgänge statthaben (C. Voit).

Damit ist nicht gesagt, dass der Zerfall des Eiweiss im Blut stattfinde, er findet vielmehr sicher nur statt in unmittelbarem Contact mit den Zellen der Organe, in der die Zelle umspülenden und sie durchtränkenden eiweissreichen plasmatischen Flüssigkeit und es ist zweitens nicht gesagt, dass die Zellen selbst absolut stabil seien. Nach Voit[1]) geräth etwa 1 Procent des die Organe constituirenden Eiweiss täglich unter die Bedingungen der Zersetzung. Dieser Verlust wird natürlich durch das Eiweiss der Nahrung gedeckt und insofern wird ein Theil desselben organisirt, auch wenn kein „Ansatz“ stattfindet. Der Hauptsache nach erfolgt die Harnstoffbildung aus Eiweiss aber ohne vorgängige Organisation.

III. Es ist nun noch die Frage nach dem Ort der Harnstoffbildung zu erörtern. Bildet sich der Harnstoff in der Niere oder in allen Geweben des Körpers resp. sind einzelne Organe besonders an der Harnstoffbildung betheiligt? Zunächst ist es klar, dass diese Frage für den nicht discutabel ist, der eine ganz directe Bildung von Harnstoff aus Eiweiss ohne Zwischenstufen annimmt, in diesem Falle sind die Nieren ohne Zweifel nur Ausscheidungsorgane. Niemand wird den gesammten Eiweisszerfall in die Nieren verlegen wollen. Es kann sich also nur darum handeln, ob die Niere die specifische Fähigkeit hat, die Amidosäure resp. das kohlensaure Ammoniak oder andere Zwischenstufen in Harnstoff überzuführen oder ob die Umwandlung dieser ersten Producte in Harnstoff bereits in den Geweben stattfindet und die Niere nur die Function hat, den im Blut vorhandenen Harnstoff auszuscheiden. Nach den schönen Versuchen von Schmiedeberg und Bunge über die Bildung von Hippursäure in der Niere liegt es

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 2. S. 325.

sehr nahe, Durchströmungsversuche an der Niere mit Amidosäuren und kohlensaurem Ammon zur Entscheidung dieser Frage anzustellen. Derartige Versuche liegen indessen noch nicht vor.

Eine volle Uebereinstimmung der Autoren ist auch über diese Frage noch nicht herbeigeführt, doch ist die Anschauung wohl die herrschende, dass die Nieren lediglich Excretionsorgane sind, in deren Drüsengewebe nicht mehr Harnstoff entsteht, als in anderen Organen. Das Hauptargument für diese Anschauung, das durch keinerlei Ueberlegung beseitigt werden kann, bleibt immer die Thatsache, dass die Bildung des Harnstoffs im Körper durch Exstirpation der Niere nicht aufgehoben wird, dass sich in einem solchen Fall vielmehr der Harnstoff im Blut und in den Geweben anhäuft[1]).

Schon vor fast 60 Jahren haben Prévost und Dumas[2]) die Exstirpation der Nieren an Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführt und das Blut der Thiere reich an Harnstoff gefunden. Aus Hundeblut gewannen sie durch Fällung des Alkoholextractes mit Salpetersäure 0,83 pCt. Harnstoff, aus Katzenblut 1,04 pCt. Der Harnstoff ist analysirt, sodass über das Factum kein Zweifel sein kann. Der Befund ist von verschiedenen Beobachtern bestätigt, so von Marchand am Hammel, in neuerer Zeit namentlich von C. Voit an Hunden und Kaninchen und von Meissner[3]) an Kaninchen. Verf. hat sich wiederholt von dem reichen Gehalt des Blutes nephrotomirter Kaninchen an Harnstoff überzeugt.

Gegenüber diesen zahlreichen übereinstimmenden Resultaten fallen einige widersprechende nicht ins Gewicht, die namentlich von Oppler[4]), Petroff[5]) und Zalesky[6]) herrühren. Diese Autoren betonen, dass beim Hunde nach Unterbindung der Ureteren mehr Harnstoff im Blut und im Muskel enthalten ist, wie nach Exstirpation der Nieren und schliessen daraus, dass der Harnstoff oder wenigstens ein Theil des Harnstoffs in der Niere entsteht. Die Thatsache selbst muss unzweifelhaft als richtig zugegeben werden; auch in den neuen Versuchen von Voit war der Harnstoffgehalt bei Exstirpation der Nieren entschieden geringer, der Schluss ist trotzdem nicht zwingend. Es ist allgemein zugegeben, dass die Ureterenunterbindung länger ertragen wird, wie die Ausschneidung der Nieren, ferner, dass nach letzterer Operation weit häufiger Erbrechen eintritt, wie nach Ureterenunterbindung. Cl. Bernard und Barreswil konnten nur in der ersten Zeit nach der Exstirpation der Nieren Harnstoff im Blut nachweisen,

---

[1]) Vgl. die zusammenfassende Darstellung der Lehre von dem Ort der Harnstoffbildung bei Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 116.

[2]) Annal. de Chim. et Physique. Bd. 23. S. 90.

[3]) Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. Bd. 26. S. 225 und Bd. 31. S. 234 und S. 283.

[4]) Virchow's Arch. Bd. 21. S. 260.

[5]) Ebendas. Bd. 25. S. 91.

[6]) Zalesky: Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Nieren. Tübingen 1865.

später, nachdem reichliches Erbrechen erfolgt war, nicht mehr; sie erklären diese Erscheinung durch Ausscheidung von Harnstoff in den Darm. Der in den Darm entleerte Harnstoff wird theils durch Erbrechen entfernt, theils in kohlensaures Ammoniak verwandelt, was bei dem Vorhandensein massenhafter Fäulnissorganismen im Darm nicht Wunder nehmen kann. Hammond und Marchand[1]) sowie Oppler fanden Harnstoff im Erbrochenen. Voit (l. c. S. 131) fand im Erbrochenen eines nephrotomirten Hundes nicht weniger als 1,231 Grm. Harnstoff (in den Muskeln 0,626 pCt. Harnstoff, im Blut 0,245 pCt.). Diese Erfahrungen erklären zur Genüge den von einigen Autoren beobachteten geringen Effect der Nephrotomie auf den Harnstoffgehalt des Blutes und der Gewebe.

Die Anhäufung von Harnstoff in den Geweben nach Ausschneidung der Niere oder Unterbindung der Nierenarterie ist übrigens nicht der einzige Beweis für die Bildung des Harnstoffs in den Körpergeweben, obgleich diese Thatsache an Wichtigkeit von keinem anderen der noch geltend zu machenden Gründe übertroffen wird. Man kann für die vertretene Anschauung noch mancherlei anführen, so die Versuche von Rosenstein[2]), nach denen die Exstirpation einer Niere beim Hunde die Ausscheidung des Harns und das Wohlbefinden der Thiere nicht dauernd stört, wenn auch diese Beobachtung nicht absolut beweisend ist: auch wenn der Harnstoff in den Nieren entstände, könnte vielleicht eine Niere vicariirend für beide eintreten. Aehnliche Erfahrungen liegen von pathologischer Seite, resp. nach operativer Entfernung einer Niere beim Menschen vor.

Man darf auch daran erinnern, dass selbst hochgradig erkrankte Nieren Harnstoff in normaler Weise ausscheiden und die Ausscheidung dann erst Schaden leidet, wenn die Wassersecretion aus irgend welcher Ursache ins Stocken geräth, wie beim Choleratyphoid: der Harnstoff häuft sich alsdann ebenso im Blut und in den Geweben und abnormen Transsudaten an, wie bei chronischer Nephritis.

Es ist ferner bisher nicht gelungen, nach experimenteller Ausschaltung der Nierenthätigkeit Vorstufen des Harnstoffs im Körper nachzuweisen, ebensowenig bei tiefer Erkrankung der Niere; es liegen zwar auch in dieser Richtung einige Angaben vor, die sich auf das Kreatin und Kreatinin beziehen, sie konnten indessen von Voit nicht bestätigt werden: Voit fand nach Unterbindung der Ureteren sowohl beim Hunde, wie beim Kaninchen nicht mehr Kreatin in den Muskeln, wie nach Nephrotomie und durch beide Operationen wurde der Kreatingehalt der Gewebe überhaupt nicht gesteigert. Das beim Kreatin näher zu erörternde Verhalten von eingegebenem Kreatin macht auch den Uebergang desselben in Harnstoff nicht wahrscheinlich. Was andere Vorstufen des Harnstoffs anlangt, beispielsweise die Amidosäuren, so ist bisher darauf allerdings die Untersuchung nicht speciell gerichtet worden und die Auffindung der Amidosäuren ohne besonders darauf gerichtete Aufmerksamkeit wenig wahrscheinlich, sodass dieser Punkt wohl noch als offen zu betrachten ist.

---

[1]) Journ. f. pract. Chem. Bd. 11. S. 455.
[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 353.

Wenn nun der Harnstoff in den Geweben entsteht, so müssen dieselben im gegebenen Augenblick auch stets eine gewisse Quantität Harnstoff enthalten. In einigen Organen des Körpers findet man nun in der That regelmässig Harnstoff, so in der Leber, Milz, Lungen, Gehirn, allein auffallender Weise ist der Nachweis bisher nicht geglückt in den Muskeln,[1]) die doch an Masse die übrigen Organe so bedeutend überragen und denen daher ein ansehnlicher Antheil an der Harnstoffbildung zugeschrieben werden muss. Man kommt über diese Schwierigkeit nicht ganz hinweg, wenn man darauf hinweist, dass die in jedem gegebenen Augenblick gebildete Harnstoffmenge nur eine sehr geringe sei und der Harnstoff bei seiner ausserordentlichen Leichtlöslichkeit immer wieder durch die Blutcirculation fortgespült werden könne. Diese Argumentation könnte nur dann stichhaltig erscheinen, wenn wir nicht in anderen Organen regelmässig Harnstoff fänden, für welche, soweit es sich übersehen lässt, keine günstigeren Bedingungen hinsichtlich des Verbleibs von gebildetem Harnstoff am Orte der Entstehung bestehen, wie für die Muskeln.

Diese Schwierigkeit wird auch nicht vollständig gehoben durch den von Voit gegebenen Nachweis, dass unter gewissen Verhältnissen sich allerdings Harnstoff in den Muskeln findet und zwar mehr als im Blut. Voit fand bei einem nephrotomirten Hunde in den Muskeln 0,626 pCt. Harnstoff, im Blut nur 0,245 pCt., nach Ureterenunterbindung in den Muskeln 0,335 pCt., im Blut 0,1575. Ebenso fanden sich beträchtliche Mengen Harnstoff in den Muskeln von Cholerakranken, die im Stadium des Choleratyphoid gestorben waren, im Blut dagegen sehr viel weniger, meistens nur Spuren. Voit ist der Ansicht — und man wird ihm darin beistimmen müssen —, dass die Muskeln unmöglich einen höheren Gehalt an Harnstoff zeigen können, wie das Blut, wenn sie ihn nur durch Vermittelung des Blutes von anderen Organen her bezögen, dass diese Erfahrung also beweise, dass der Harnstoff in den Muskeln selbst entstanden sei.

Bei dem Fehlen des Harnstoffs in den Muskeln drängt sich unwillkürlich die Idee auf, dass an der Bildung des Harnstoffs die grossen drüsigen Organe, namentlich die Leber und die Milz, in hervorragender Weise betheiligt sein möchten. In der That fanden alle Beobachter[2]) die Leber reich an Harnstoff oder mindestens einen regelmässigen Gehalt darin, wenngleich nicht regelmässig der Gehalt an Harnstoff in der Leber höher war, wie der im Blut. Mehr aber, als alle physiologischen Versuche spricht eine von Frerichs gemachte pathologische Beobachtung für die hervorragende Betheiligung der Leber an der Harnstoffbildung: das ist die Verminderung des Harnstoffs bis zum gänzlichen Verschwinden im Harn bei der acuten gelben Leberatrophie

[1]) Die neuesten positiven Angaben von Demant (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 419) können nicht als ganz beweisend angesehen werden.

[2]) Meissner, Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. Bd. 26. S. 225 und Bd. 31. S. 234. 283. — Gscheidlen, Studien über die Entstehung des Harnstoffs. Habilitationsschrift 1871. — Pekelharing, Arch. Neerland. Bd. 10. — Munk, J., Pflüger's Arch. Bd. 11. S. 41.

und das Auftreten von Zwischenprodukten in solchem Harn, namentlich von Leucin. Das Gewicht dieses Factum kann durch gegentheilige physiologische Experimente nicht erschüttert werden. Wir werden also die gestellte Frage dahin zu beantworten haben, dass der Harnstoff sich nicht in der Niere bilde, sondern in allen Organen des Körpers, vielleicht unter vorwiegender Betheiligung der Leber.

Mag man nun die Nieren exstirpiren, oder die Ureteren unterbinden, regelmässig gehen die Thiere zu Grunde, indem sie erst benommen werden, dann Convulsionen bekommen; bei Hunden tritt oft noch Erbrechen und dünne Darmentleerungen ein. Es erscheint von vornherein selbstverständlich, diese Erscheinungen als eine Vergiftung durch die im Körper zurückgehaltenen Harnbestandtheile aufzufassen. Dieser Anschauung scheinen Versuche von Gallois zu widersprechen, nach denen Harnstoff von Kaninchen in grossen Dosen vertragen wird, eine Beobachtung, die Voit an Hunden bestätigt hat. Allein Voit hat andererseits gezeigt, dass der Harnstoff durchaus nicht unschädlich ist (l. c. S. 154), wenn man die Ausscheidung desselben durch die Nieren beschränkt, dem Thiere das Wasser verweigert, dessen es zur Ausscheidung des Harnstoffs bedarf: es treten alsdann Erscheinungen ein, welche den an nephrotomirten Thieren beobachteten sehr ähnlich sind. Es wird nun natürlich nicht allein der Harnstoff bei der Retention giftig wirken, sondern auch alle anderen Harnbestandtheile, Voit weist namentlich auf die Kalisalze in dieser Beziehung hin. Diese Beobachtungen machen wohl alle anderen Erklärungsversuche der auch beim Menschen beobachteten „Urämie“ überflüssig, doch soll an dieser Stelle auf die vorliegende Frage nicht näher eingegangen werden; das Genauere darüber findet sich im 2. Theil.

10. Ausscheidungsgesetze. Wenn man aus den unter pathologischen Verhältnissen ausgeschiedenen Harnstoffmengen Schlüsse machen will, so ist hierfür die Kenntniss der physiologischen Ausscheidungsverhältnisse eine nothwendige Vorbedingung. Wir gehen dabei von der Ausscheidung des Harnstoffs beim Hunger aus.

1. Wenn man einem Thiere die Nahrung vollständig entzieht, so scheidet es nichtsdestoweniger bis zum Tode Harnstoff aus. Dieser Harnstoff stammt ausschliesslich aus dem zersetzten Körpereiweiss.

Regnault und Reiset haben angegeben, dass hungernde Thiere, namentlich Vögel, oft kleine Mengen von Stickstoff aus der Atmosphäre aufnehmen. Die Anordnung in den Versuchen von Regnault und Reiset ist ihrem Princip nach derart, dass auch sehr geringfügige Veränderungen im Stickstoffgehalt der umgebenden Luft deutlich erkennbar werden müssen, an dem Factum selbst ist also wohl nicht zu zweifeln, allein die Mengen des aufgenommenen Stickstoffs sind so gering, dass die aus demselben etwa hervorgehende Quantität Harnstoff ganz innerhalb der Versuchsfehler fallen muss.

Es fragt sich aber, ob die Harnstoffausscheidung der Eiweisszersetzung proportional ist, ob man aus der Grösse der Harnstoffausscheidung die Menge des im Körper zerfallenden Eiweiss direct be-

rechnen kann. Das wird offenbar nur unter zwei Bedingungen der Fall sein können: 1) wenn weder durch die Lunge und Haut, noch durch den Darm, noch sonst auf irgend einem anderen Wege, stickstoffhaltige Zersetzungsproducte ausgeschieden werden, sondern ausschliesslich durch die Nieren, 2) wenn im Harn keine anderen stickstoffhaltige Substanzen enthalten sind, wie Harnstoff.

Um mit der zweiten, einfacheren Frage zu beginnen, so wissen wir, dass der Harn keineswegs nur Harnstoff enthält, sondern noch manche andere N-haltige Substanzen: Harnsäure, Kreatinin u. s. w., allein einmal ist die Menge derselben im Verhältniss zum Harnstoff sehr gering, andererseits wird durch fast alle Methoden zur Bestimmung des Harnstoffs nicht allein dieser bestimmt, sondern eigentlich der Gesammtstickstoff, ausgedrückt als Harnstoff, so namentlich durch die Liebig'sche Methode (C. Voit), welche neben der directen Stickstoffbestimmung am meisten bei Stoffwechseluntersuchungen im Gebrauch ist. Rechnet man die für Harnstoff gefundenen Werthe auf Stickstoff um, so ergiebt sich eine sehr nahe Uebereinstimmung mit dem durch die directe Methode ermittelten Stickstoffgehalt des Harns. Wir können also ohne wesentlichen Fehler die nach der Liebig'schen Methode ermittelte Harnstoffausscheidung der Gesammtstickstoffausscheidung, ausgedrückt als Harnstoff, gleichsetzen. Auch in den nachfolgenden Erörterungen sind, so oft von Harnstoff bezüglich der Stoffwechselverhältnisse gesprochen ist, die anderen stickstoffhaltigen Substanzen des Harns, ausgedrückt als Harnstoff, mitgemeint.

Nicht so einfach gestaltet sich die Beantwortung der zweiten Frage.

Kleine Mengen von Stickstoff verlassen den Körper auf anderen Wegen, als durch den Harn. In den Darm gelangen stickstoffhaltige Secrete, die aus dem Körper selbst stammen und nicht wieder vollständig resorbirt werden: Reste von stickstoffhaltigen Gallensäuren und Gallenfarbstoffen, von Darmsecret, Schleim, Epithelien des Darms. Auch ein hungernder Hund entleert daher kleine Mengen Koth. Die auf diesem Wege ausgeschiedene Menge Stickstoff ist jedoch sehr unbedeutend und sie lässt sich ausserdem feststellen und in Rechnung ziehen. Auch die geringfügige Abstossung von Epithelialgebilden, Haaren, Nägeln, Epidermis, die Spuren von Ammoniak, die etwa durch Haut und Lungen entweichen, kommen, wie Voit's sorgfältige Untersuchungen gezeigt haben, nicht in Betracht. Durch directe Vergleichung des Stickstoffgehaltes der Nahrung und des Harns gelangte C. Voit zu dem Resultat, dass bei einem gewissen Körperzustand, in dem derselbe weder zu- noch abnimmt, sämmtlicher Stickstoff der Nahrung in Harn und Fäces wiedererscheint resp. wenn man den Stickstoff der Fäces als nicht resorbirten Nahrungsstickstoff von dem eingeführten Stickstoff abzieht, dass der Stickstoffgehalt des im Körper zersetzten Eiweiss vollständig als Stickstoff im Harn erscheint. Voit beseitigte so die Lehre vom „Stickstoffdeficit“, die lange Zeit in der Phy-

siologie geherrscht hatte und setzte an ihre Stelle die vom „Stickstoffgleichgewicht."

Regnault und Reiset beobachteten indessen an Vögeln und Pflanzenfressern im Zustande der Verdauung regelmässig eine mehr oder weniger erhebliche Vermehrung des Stickstoffgehaltes der Athemluft, also eine Ausscheidung von Seiten des Thierkörpers, die auf einen Uebergang von Stickstoff des Eiweiss in elementare Form zu beziehen wäre. In neuester Zeit haben auch Seegen und Nowak[1]) im Widerspruch mit Voit an Hunden eine sehr beträchtliche Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff beobachtet. Diesen Resultaten und verschiedenen Bedenken gegenüber, die gegen die Beweiskraft der Voit'schen Versuche erhoben sind, hat M. Gruber[2]) in neuester Zeit sehr genaue und sorgfältige Untersuchungen darüber angestellt, ob in der That der Stickstoff der Nahrung vollständig in Harn und Fäces übergeht. Gruber erzielte bei seinen Versuchen an einem mit Fleisch gefütterten Hunde eine fast absolute Uebereinstimmung. Auch sämmtlichen Schwefel des Fleisches fand Gruber in den Ausscheidungen wieder. Gegen die Versuche von Seegen und Nowak selbst haben Pettenkofer und Voit[3]) eine Reihe erheblicher Bedenken erhoben.

Seegen und Nowak[4]) wenden gegen die Stichhaltigkeit dieser Bedenken ein, dass ihr Controlversuch richtige Resultate gegeben hat, und gegen den Versuch von Gruber, ebenso wie Pflüger[5]), dass das Versuchsthier während des Versuches 940 Grm. am Körpergewicht verloren hat. Es liege keine Nöthigung vor, denselben auf Wasser und Fett zu beziehen, er könne ebenso gut auf Zerzetzung von Fleisch beruhen. Als völlig widerlegt kann man die Annahme, dass ein kleiner Theil des Stickstoffs nicht im Harn erscheint, daher nicht ansehen, doch sprechen die zahllosen Stoffwechselversuche dafür, dass, wenn ein solches Stickstoffdeficit existirt, dasselbe geringfügig ist und bei ein und demselben Thiere eine constante Grösse darstellt. In den Versuchen von Leo[6]), die im Pflüger'schen Laboratorium ausgeführt sind, ergab sich für Kaninchen keine merkliche Stickstoffexhalation.

Wir können also aus dem Stickstoff- resp. Harnstoffgehalt des Harns die Menge des im Körper zersetzten Eiweiss berechnen. Es ist nun nach Voit's Vorschlag üblich geworden, aus dem Harnstoff- resp. Stickstoffgehalt des Harns nicht die Menge des zersetzten Eiweiss zu berechnen, sondern die Quantität Muskelgewebe, welche soviel Stickstoff oder Harnstoff liefern würde. Es soll damit nicht etwa gesagt werden, dass nur Muskelgewebe zerfällt oder vorwiegend dieses, das Muskelgewebe dient nur als Typus der Körpergewebe mit ihrem Wassergehalt überhaupt. 100 Grm. Muskelfleisch, frei von Fett und gröberem Bindegewebe, enthalten durchschnittlich etwa 3,4 Grm. Stickstoff, entsprechend 7,286 Grm. Harnstoff. Jedes Gramm Harnstoff im Harn entspricht demnach 13,72 Grm. Muskelsubstanz; ein hungernder

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 19. S. 347.
[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 367.
[3]) Ebendas. Bd. 16. S. 508.
[4]) Pflüger's Arch. Bd. 25. S. 396.
[5]) Ebendas. Bd. 26. S. 292.
[6]) Ebendas. Bd. 26. S. 218.

Kranker giebt also pro Tag soviel mal 13,72 Muskelfleisch von seinem Körper her, als er Harnstoff in Grammen entleert.

Was die Menge des im Hungerzustand ausgeschiedenen Harnstoff betrifft, so ist darüber Folgendes zu sagen. An den ersten Hungertagen ist die Harnstoffausscheidung wechselnd und richtet sich danach, wie gross die Ausscheidung an den vorhergehenden Tagen war. War dieselbe hoch, so ist auch die Ausscheidung am ersten Hungertage gross. Sie sinkt dann einige Tage hindurch und wird vom 3. oder 4. Hungertage ab ziemlich constant und zwar beträgt sie bei grossen Hunden von 20 Kilo Körpergewicht etwa 9 bis 12 Grm.

Der weitere Verlauf der Harnstoffausscheidung ist verschieden, je nach dem Alter der Thiere. Bei sehr alten Thieren sinkt die Harnstoffausscheidung bei weiterem Hungern ganz continuirlich bis zum Tode ab (F. A. Falck[1]), bei jüngeren geht dem Tode oft eine sehr starke Vermehrung der Harnstoffausscheidung voraus, die sog. „prämortale" Harnstoffausscheidung (C. Voit). Sie rührt davon her, dass das Thier an einen Punkt angelangt ist, wo sämmtliches Fett im Körper verbraucht ist; nunmehr muss für die Zwecke der Wärmebildung, der Muskelkraft etc. das einzige noch vorhandene Material, das Eiweissmaterial dienen, das dem entsprechend in vermehrter Menge zerfällt.

II. Ausscheidungsverhältnisse des Harnstoffs bei Nahrungszufuhr. Giebt man einem hungernden Hunde, welcher 12 Grm. Harnstoff pro Tag ausscheidet, also täglich 165 Grm. Fleisch von seinem Körper hergiebt, nunmehr 165 Grm. Fleisch als tägliche Nahrung, so tritt nicht der Effect ein, den man leicht erwarten könnte, dass nämlich die Nahrung jetzt den Verlust an Körperfleisch deckt, sondern das Thier scheidet mehr Harnstoff aus wie vorher, es verbraucht das ganze mit der Nahrung zugeführte Fleisch und fast ebensoviel vom Körperfleisch, wie vorher, indessen doch eine gewisse Quantität weniger. Das Thier würde etwa $12 + 9 = 21$ Grm. Harnstoff ausscheiden, also nicht mehr 165 Grm. vom Körper hergeben, sondern nur $^3/_4$ davon. Giebt man ihm 2×165 Grm. Fleisch, so tritt auf's Neue eine Ersparniss ein, die Ausscheidung würde jetzt $2 \times 12 = 24 + 6 = 30$ Grm. betragen und so vermindert sich, je mehr Fleisch man dem Thiere giebt, auch fort und fort der Verlust von Körpereiweiss, bis er bei einer gewissen Menge des Eiweiss Null wird. Das Thier befindet sich alsdann im Stickstoffgleichgewicht, d. h. es scheidet ebensoviel N aus, wie es mit der Nahrung einnimmt.

Die kleinste Fleischmenge resp. Nahrung im Allgemeinen, durch welche dieses erreicht wird, nennt man das „Erhaltungsfutter". Im vorliegenden Fall würde dieses Minimum etwa bei $4 \times 165 = 660$ Grm. Fleisch erreicht werden. Die Harnstoffausscheidung würde dabei $4 \times 12 = 48 + 0 = 48$ Grm. sein.

Gehen wir nun über dieses Verhältniss hinaus, geben wir beispielsweise 5×165 Grm. $= 825$ Grm. Fleisch täglich, so zersetzt der

---

[1]) Beiträge zur Physiologie, Hygiene, Pharmakologie etc. Stuttgart 1875. S. 68.

Organismus in den ersten Tagen nicht die ganze Menge des zugeführten Eiweiss, sondern es bleibt etwas davon im Körper zurück, „es wird angesetzt“. Die Harnstoffausscheidung beträgt also nicht $5 \times 12 = 60$ Grm., sondern beispielsweise $5 \times 12 - 3$ Grm. $= 57$ Grm. Die früher positive Grösse ist also erst Null, dann negativ geworden. Allein sehr bald, nach wenigen Tagen, hat sich der Körper nunmehr mit der neuen Nahrung ins Gleichgewicht gesetzt und scheidet wiederum die dem Stickstoffgehalt derselben genau entsprechende Menge Harnstoff aus. Dasselbe Spiel wiederholt sich bei weiterer Steigerung der Nahrungsmenge und die Grenze ist schliesslich nur gegeben durch die Unfähigkeit des Verdauungsapparates zur Verarbeitung eines Uebermaasses von Nahrung.

Entziehen wir umgekehrt einem Thiere, welches sich bei sehr reichlicher Ernährung im Stickstoffgleichgewicht befindet, eine Quantität des Futters, so scheidet es anfangs etwas mehr Harnstoffs aus, als dem Eiweissgehalt entspricht, allein bald stellt sich der Körper auf die neue Nahrung ein, setzt sich wiederum ins Gleichgewicht mit derselben, sofern sie nicht absolut unzureichend ist.

Der Organismus besitzt also ein umfangreiches Adaptionsvermögen, er vermag sich der verschiedenen Nahrung anzupassen und sich mit ihr ins Gleichgewicht zu setzen, sofern sie nur nicht unter ein gewisses Minimum „das Erhaltungsfutter“ sinkt.

Diese Verhältnisse, die ausnahmslos von *Voit* festgestellt sind, lassen sich auch auf den Menschen übertragen. Auch beim Menschen entspricht unter normalen Verhältnissen der in 24 Stunden *ausgeschiedene* Harnstoff dem in derselben Zeit im Körper *gebildeten* und auch beim Menschen lässt der Stickstoffgehalt des Harns einen Rückschluss auf die Menge des im Körper zersetzten Eiweiss zu.

Beim Menschen ist die *Accommodationsfähigkeit womöglich noch stärker* ausgesprochen, er setzt sich noch schneller mit der Nahrung in Gleichgewicht, sofern sie nicht absolut unzureichend ist. Ein Unterschied bezüglich der Fleischfresser liegt nur darin, dass eine vollständige Ernährung beim Menschen durch völlig fettfreies Fleisch allein nicht erreichbar ist. Der Körper bedarf zur Ernährung immer gewisser Mengen organischen kohlenstoffhaltigen Materials, die als Ersatz des verbrauchten Fettes, für die Zwecke der Wärmeprodukte und mechanischen Arbeitsleistung erforderlich ist.

Man kann den für einen erwachsenen Mann erforderlichen Kohlenstoffgehalt der Nahrung auf etwa 200 Grm. veranschlagen. Wollte man diese Menge organischer Substanz in Form von völlig fettfreiem Fleisch einführen, so würden dazu mehr als 2 Kilo erforderlich sein; solche Mengen von Fleisch vermag der menschliche Verdauungsapparat nicht zu bewältigen: sie erregen ausserdem Ekelgefühl. Die Nahrung des Menschen muss daher stets noch Fett und Kohlehydrate enthalten.

Beim Uebergang von einer dürftigen Ernährung zu reichlicherer findet beim Menschen im Allgemeinen nur eine vorübergehende Zurückhaltung, nur

ein geringfügiger Ansatz statt. Eine reichliche Ernährung, ein gewisser Ueberschuss von Fleisch und Fett ist also nur eine, allerdings nothwendige Bedingung des Ansatzes, im Uebrigen wird derselbe von anderen Verhältnissen beherrscht, vor Allem von der individuellen Disposition, hygienischen Verhältnissen etc.

Ein gesunder Mensch befindet sich stets annähernd im Stickstoffgleichgewicht, das nur ganz vorübergehend einen Tag oder den andern in Folge zu geringer Nahrungsaufnahme gestört ist. Keineswegs ist damit eine constante Harnstoffausscheidung Tag für Tag verbunden. Auch bei regelmässig lebenden Menschen ist die Einführung von Eiweiss bald etwas grösser, bald etwas geringer, sodass Schwankungen von einigen Grammen vorkommen, unter besonderen Umständen, bei starker Nahrungszufuhr auch grössere.

II. Grösse der Harnstoffausscheidung. Nach den früheren Erörterungen ist es einleuchtend, dass die 24stündige Harnstoffmenge des Gesunden grossen Schwankungen unterliegt je nach der individuellen Neigung zu reichlicher Ernährung resp. der Möglichkeit zur Beschaffung reichlicher Nahrung bei der ärmeren Volksklasse, und dass eine Mittelzahl sich schwer angeben lässt, umsoweniger, als auch das Körpergewicht von Einfluss ist.

Flügge[1]) fand bei norddeutschen Arbeitern nur 8 bis 11 Grm. Stickstoff pro Tag, also nur 17,5 bis 23,5 Grm. Harnstoff. Voit und Rubner geben die Harnstoffausscheidung des gut situirten bairischen Arbeiters auf 30 bis 35 Grm. an. Für die wohlhabende Bevölkerungsklasse liegen wenig Beobachtungen vor: durchschnittlich dürfte die Harnstoffausscheidung bei dieser in Deutschland 30 bis 35 Grm. betragen und selten 40 übersteigen, oft aber auch unter 30 bleiben. Wie bereits erwähnt, ist das Körpergewicht nicht ohne Einfluss. Im Allgemeinen beträgt die tägliche Harnstoffausscheidung etwa 0,5 bis 0,6 Grm. pro Kilo Körpergewicht, etwas mehr bei geringerem, etwas weniger bei hohem Körpergewicht, da an dem hohen Körpergewicht das Fett, die Knochen etc. wesentlich betheiligt sind.

Bei Frauen und Greisen ist die Harnstoffausscheidung durchschnittlich etwas geringer, wie beim Manne, dagegen ansehnlich höher bei Kindern. Nach Camerer[2]) beträgt die tägliche Harnstoffausscheidung pro Kilo Körpergewicht bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren 1,12 — 0,8 — 0,64 Grm., ist also bei einem 11jährigen Kinde nicht mehr wesentlich höher, wie beim Erwachsenen.

Die Angaben über die Harnstoffausscheidung des längere Zeit Hungernden schwanken zwischen 6 Grm. (Schultzen[3]) und 9,5 Grm. (Scherer[4]); am ersten Hungertage bei gutem Ernährungszustand fand J. Ranke[5]) im Mittel 19,2 Grm.

---

[1]) Flügge: Beiträge zur Hygiene. Leipzig 1879. S. 117.
[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 24.
[3]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1863. S. 31.
[4]) Verhandl. d. Würzb. phys. med. Ges. Bd. 3. S. 188.
[5]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1862. S. 311.

Für die Beurtheilung pathologischer Verhältnisse ist die Kenntniss der normalen Harnstoffmenge nur von secundärer Bedeutung.

Nur selten macht man eine quantitative Bestimmung in der Absicht, zu erfahren, wie viel Nahrung der Kranke aufnimmt. Ein solcher Schluss ist auch nur bei fieberlosen und nicht consumptiven Krankheiten gestattet, bei denen man, wie beim Gesunden, Stickstoffgleichgewicht voraussetzen kann, in allen anderen Fällen würde er fehlerhaft sein, da der Harnstoff bei Kranken nicht allein aus der Nahrung stammt, sondern auch aus den Körpergeweben. Der kranke Organismus befindet sich nicht im Stickstoffgleichgewicht, sondern giebt fortdauernd von seinen Geweben her und würde dieses auch bei noch so reichlicher Zufuhr von Eiweiss thun, wenn eine solche zu ermöglichen wäre. Was wir durch die Untersuchung der Harnstoffausscheidung von Kranken erfahren wollen, ist, wieviel Eiweiss resp. Muskelfleisch der Körper des Kranken selbst hergiebt. Um hierüber ein Urtheil zu gewinnen, müssen wir von der gefundenen Harnstoffmenge diejenige Menge abziehen, welche der aufgenommenen Nahrung entspricht. Ein Vergleich der Harnstoffmenge des Kranken mit der des Gesunden ist also durchaus unzulässig.

Bei den acuten fieberhaften Krankheiten ist der Antheil der Nahrung am Harnstoff ausserordentlich gering, oft Null oder fast Null und sicher wird man diese Quote, auch wenn der Kranke etwas Nahrung zu sich nimmt, nicht zu gering schätzen, wenn man 5 Grm. Harnstoff als der Nahrung entsprechend in Abzug bringt. Der ganze Rest stammt von dem Zerfall der Körpergewebe. Ein Pneumoniker mit einer Harnstoffausscheidung von 30 Grm. würde also $30 - 5 = 25 \times 13.72 = 331{,}18$ Grm. Muskelfleisch pro Tag zersetzen, von seinem Körper hergeben. Bei chronischen mit geringem Fieber verbundenen Erkrankungen dagegen ist diese Quote unter allen Umständen weit beträchtlicher und nicht einfach zu taxiren. Es liegt sehr nahe, den Stickstoffgehalt der Nahrung, als Harnstoff berechnet, in Abzug zu bringen, dieses Verfahren würde jedoch zu fehlerhaften Resultaten führen, weil die Nahrung niemals im Darmkanal ausgenutzt wird, sondern ein mehr oder weniger ansehnlicher Antheil der Verdauung und Resorption entgeht. Man könnte diesen Antheil direct bestimmen, indem man den Stickstoffgehalt der Darmentleerungen feststellt und von dem Stickstoffgehalt der Nahrung abzieht: die Differenz bedeutet den wirklich aus der Nahrung aufgenommenen Stickstoff. Allein dieses Verfahren ist zu umständlich, als dass man es allgemein anwenden könnte.

Als Aushülfe empfiehlt sich ein Weg, der davon ausgeht, dass in Krankenhäusern eine bestimmte Diätform Tag für Tag eine annähernd gleiche Menge Eiweiss enthält. Vermöge des erörterten grossen Anpassungsvermögens vermag sich auch der Körper eines Gesunden resp. eines Kranken, der hinsichtlich seiner Stoffwechselverhältnisse als normal gelten kann, mit der verhältnissmässig stickstoffarmen Kost ins Gleichgewicht zu setzen, welche beispielsweise ein Phthisiker zu

sich nimmt. Man kann so die auf eine bestimmte Diätform entfallende Harnstoffmenge erfahren und von der des Kranken in Abzug bringen. Selbstverständlich ist bei diesem Verfahren vorausgesetzt, dass die Ausnutzung der Nahrung im Darmkanal seitens des Kranken nicht wesentlich schlechter ist, als beim Gesunden; trifft diese Voraussetzung augenscheinlich nicht zu, bestehen z. B. Durchfälle, so wird das Verfahren unanwendbar.

Am schwierigsten ist die Schätzung der Menge des zersetzten Körpereiweiss in subacuten, mit hohem Fieber verlaufenden Krankheiten, in denen die Nahrungsaufnahme oft nicht ganz unbedeutend und ausserdem auch unregelmässig ist, wie beim Ileotyphus. In solchen Fällen muss man versuchen, die der Nahrungseinfuhr entsprechende Harnstoffmenge durch Vergleich festzustellen. Nimmt ein solcher Kranker halb soviel von allen Nahrungsmitteln auf, wie eine Diätform enthält, deren „Harnstoffwerth“ festgestellt ist, so wird man die seiner Nahrung entsprechende Harnstoffmenge gleichfalls halb so hoch schätzen können.

Immer ist dabei vorausgesetzt, dass die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge auch in der That die in derselben Zeit gebildete darstellt, eine Annahme, die für Gesunde ohne Weiteres gemacht werden darf, bei Kranken aber stets auf ihre Richtigkeit zu prüfen ist. Die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs kann sowohl hinter der gebildeten zurückbleiben, als auch sie übertreffen.

Die entleerte Harnstoffmenge kann hinter der gebildeten zurückbleiben bei stockender Diurese [starke anderweitige Secretionen, wie Diarrhöen, profuser Schweiss, profuses Sputum; Bildung abnormer Transsudate in das Unterhautbindegewebe und die serösen Körperhöhlen; Erkrankungen der Nieren; geringer Druck im arteriellen System; Zurückhaltung von Wasser im Körper bei hohem Fieber (Leyden)], sie kann grösser sein, wenn eine reichliche Harnsecretion auf eine stockende folgt, namentlich im Beginn der Krise (postfebrile Ausscheidung Leyden's) und bei der Resorption von Transsudaten und Exsudaten. In letztem Falle kommen verschiedene Momente in Betracht: einmal der Harnstoffgehalt der Transsudate, der indessen ausser bei chronischer Nephritis gering ist, andererseits die Resorption von Eiweiss, das in Harnstoff übergeht (A. Fränkel), gerade so wie Nahrungseiweiss. In diesem eigenthümlichen Fall handelt es sich also nicht um eine Verschiobung der Harnstoffausscheidung, sondern der Harnstoff entsteht factisch erst in der Zeit, in der er ausgeschieden wird, aber er stammt nicht aus Nahrungseiweiss, auch nicht aus dem Eiweiss der Organe, sondern aus einem pathologischen Eiweissdepot, welches dem Organismus ebenso fremd geworden ist, wie das Eiweiss der Nahrung.

Es ist einleuchtend, dass alle diese Verhältnisse, auf die hier nur kurz hingewiesen werden kann, berücksichtigt werden müssen und die Beurtheilung der pathologischen Harnstoffausscheidung sehr erschweren.

In denjenigen Fällen, in denen der Antheil der Nahrung an der

Harnstoffausscheidung auch nicht annäherungsweise bestimmt werden kann, gewährt die Ausscheidung des Chlornatrium einigen Anhalt. Bei Gesunden beträgt die Ausscheidung des Kochsalzes durchschnittlich annähernd die Hälfte des Harnstoffs. Im Fieber ist die Kochsalzausscheidung viel geringer, weil die zerfallenden Körpergewebe sehr arm sind an Chloriden und während des Fiebers, wie es scheint, auch eine Zurückhaltung von Chloriden stattfindet. Die gleichzeitige quantitative Bestimmung von Harnstoff und Kochsalz ermöglicht also ein Urtheil darüber, ob der Harnstoff aus der Nahrung stammt oder aus den Körpergeweben. Wenn eine reichliche Harnstoffausscheidung mit reichlicher Kochsalzausscheidung einhergeht, so rührt sie von starker Nahrungsaufnahme her; ist sie dagegen mit sehr geringer Kochsalzausscheidung verbunden, so stammt der Harnstoff aus dem Eiweiss der Organe und es handelt sich wahrscheinlich um Fieber.

Dem umfangreichen Zerfall von Körpergeweben im Fieber entspricht natürlich, falls es zur Reconvalescenz kommt, eine Zurückhaltung von Nahrungseiweiss in dieser Periode, die soweit gehen kann, dass kaum die Hälfte des dem Nahrungseiweiss entsprechenden Stickstoffs im Harn erscheint, während die andere Hälfte zum Wiederaufbau der Gewebe verwendet wird. Je grösser der Umfang des Gewebszerfalles vorher war, desto länger wird auch diese Periode der verminderten Harnstoffausscheidung dauern. Da das mit der Nahrung aufgenommene Kochsalz beim Aufbau der Gewebe keine Verwendung findet, so tritt in der Reconvalescenz oft die eigenthümliche Erscheinung ein, dass der Kochsalzgehalt des Harns ebenso hoch wird, wie der Harnstoffgehalt.

12. Abhängigkeit der Harnstoffausscheidung von experimentellen Eingriffen. Auf die Menge des zerfallenden Organeiweiss haben nun nicht allein pathologische Zustände Einfluss, wir sind vielmehr im Stande, durch eine Reihe experimenteller Eingriffe eine solche Steigerung des Eiweisszerfalles herbeizuführen, ohne die Menge des Eiweiss in der Nahrung zu vermehren.

1) Wohl am längsten bekannt ist die Wirkung gewisser Gifte, vor Allem des Phosphors, die von Panum und Storch[1]) zuerst sicher beobachtet, von J. Bauer[2]) an Hunden, von A. Fränkel und F. Röhmann[3]) auch an Hühnern bestätigt ist. Nach Dosen, welche die Vergiftung im Laufe einiger Tage herbeiführen — bei Hunden von 20 Kilo etwa 0,06 bis 0,09 Phosphor täglich — zeigt die Harnstoffausscheidung hungernder Hunde mehrere Tage hindurch und bis kurz vor dem Tode eine ansehnliche Steigerung, bis auf das drei-, ja vierfache der normalen Menge. Nach dem Tode findet sich eine ausgebreitete und hochgradige Verfettung der Organe. Ebenso,

[1]) Arch. f. exp. Path. Bd. 7. S. 377. Uebersetzung von F. A. Falck.
[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 7. S. 63.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 439.

wie der Phosphor, nur etwas schwächer, wirkt nach den Untersuchungen von Gäthgens und Kossel[1]) die arsenige Säure und nach Gäthgens[2]) auch die antimonige Säure. Auch der Alkohol zeigt eine solche Wirkung (J. Munk[3]).

2) An die Wirkung dieser Gifte schliesst sich am nächsten an der von A. Fränkel[4]) festgestellte mächtige Einfluss, den die Beschränkung der Sauerstoffzufuhr auf die Zersetzung des Körpereiweiss hat. Bei hungernden Hunden mit constanter Harnstoffausscheidung wurde an einzelnen Tagen die Sauerstoffaufnahme 8 Stunden lang durch directe Verengerung der Athemwege beschränkt bis zum Auftreten hochgradiger Dyspnoe. Der Harnstoff stieg dabei bis auf das Dreifache der normalen Menge. Zum grossen Theil wurde der aus dem Absterben und Zerfall von Organeiweiss hervorgegangene Harnstoff erst am nächsten Tage ausgeschieden, eine Erscheinung, die Fränkel einerseits durch das starke Sinken des arteriellen Druckes während der Asphyxie und die dadurch bedingte Beschränkung der Diurese, andererseits durch Veränderungen in den Nierenepithelien erklärt.

Durch die Beschränkung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben erklärt Fränkel auch die von J. Bauer[5]) ermittelte Vermehrung der Harnstoffausscheidung durch starke Blutentziehungen. Die wichtige Thatsache der Wirkung des Sauerstoffmangels, die von A. Fränkel zweifellos festgestellt und auch durch die Einwendungen von Eichhorst[6]) nicht erschüttert ist, hat, wie wir gleich sehen werden, auch noch manche andere, bisher dunkle Verhältnisse aufgeklärt. Ebenso, d. h. durch Entziehung von Sauerstoff, wirkt nach Fränkel auch die Kohlenoxydvergiftung.

2) Künstliche Erwärmung. Naunyn[7]) hat zuerst bei seinen Versuchen an Hunden beobachtet, dass die Steigerung der Körpertemperatur durch künstliche Erwärmung einen umfangreichen Eiweisszerfall zur Folge hat. Für den Menschen hat dasselbe Factum Schleich[8]) constatirt. Schleich konnte durch heisse Bäder von einstündiger Dauer, bei welchen die Körpertemperatur im Maximum bis auf 39,5° stieg, an sich selbst die Harnstoffausscheidung um mehr als ein Drittel steigern.

Gegenüber diesen, offenbar in die thierische Oeconomie tief eingreifenden Einflüssen und den eigentlichen Giften sind noch einige mehr indifferente Substanzen zu erwähnen, welche nur bei Einführung grosser Quantitäten den Eiweisszerfall steigern und auch nur

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 529 und 1876. S. 833. — Arch. f. exp. Pathol. Bd. 5. S. 128.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 321.

[3]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abth. 1879. S. 163.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. 60. S. 1.

[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. S. 567.

[6]) Virchow's Archiv. Bd. 70. S. 56.

[7]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870. S. 159.

[8]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 4. S. 82.

in mässigem Grad, dahin gehört das Kochsalz nach Voit[1], dessen Wirkung jedoch nicht constant und im Ganzen auch nicht erheblich ist. Das Chlorammonium nach Verf.[2], Feder[3], das benzoesaure Natron nach E. Salkowski[4] und C. Virchow[5] und das salicylsaure Natron nach Jaffe und Wolfsohn[6], C. Virchow, die Kalisalze nach Dehn[7], der Borax nach Gruber[8], dagegen kann der Diurese ein irgend erheblicher Einfluss auf die Harnstoffbildung nicht zugestanden werden, wie zahlreiche gelegentliche Erfahrungen von I. Munk und E. Salkowski, namentlich aber die Versuche von A. Fränkel[9], zeigen, in denen eine Steigerung der Diurese auf das Fünffache nur unbedeutend auf die Harnstoffausscheidung einwirkte. Es ist leicht erklärlich, dass das Wasser den im Körper vorräthigen Harnstoff ausspült. Dadurch kann scheinbar eine Vermehrung des Harnstoffs hervorgebracht werden, allein dieses Plus wird durch verminderte Ausscheidung in der, der Diurese folgenden Periode wieder eingebracht. Zu demselben Resultat gelangte auch J. Mayer[10] und in neuester Zeit H. Oppenheim[11], letzterer nach Versuchen an sich selbst. In Oppenheim's Versuchen erschöpfte sich die harnstoffvermehrende Wirkung des Wassers schon in einigen Stunden. Diesen Beobachtungen stehen allerdings zahlreiche andere gegenüber, namentlich von Voit und Forster[12], welche für eine Vermehrung des Eiweisszerfalles sprechen.

4) Ausserordentlich verschieden ist die Frage beantwortet worden, ob die Muskelarbeit die Ausscheidung des Harnstoffs erhöht. Nachdem man es lange Zeit als selbstverständlich angesehen hatte, dass die Thätigkeit so eiweissreicher Organe auch zu vermehrtem Zerfall von Eiweiss führen muss, ist zuerst von Voit durch Versuche an Hunden dargethan, dass diese Anschauung unrichtig und die Muskelarbeit nicht mit Vermehrung des Eiweisszerfalles verbunden ist oder doch nur mit sehr unbedeutender Vermehrung. Diese Angabe hat zahlreiche Bestätigungen erfahren, unter denen die von Fick und Wislicenus[13], sowie von Brietzke[14] erwähnt seien.

---

1) Voit, C., Untersuch. über d. Einfluss des Kochsalzes etc. München 1860.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 47.
3) Zeitschr. f. Biolog. Bd. 13. S. 256 und Bd. 14. S. 161.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 45.
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 78.
6) S. Wolfsohn, Ueber die Wirkung der Salicylsäure. Inaug.-Dissert. Königsberg 1876.
7) Dehn, Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 376.
8) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 198.
9) Virchow's Arch. Bd. 71. S. 117.
10) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2. S. 35.
11) Pflüger's Arch. Bd. 23. S. 467.
12) Zeitschr. f. Biol. Bd. 14. S. 175.
13) Vierteljahrsschr. d. Zürich. naturf. Ges. Bd. 10. S. 317.
14) British and foreign med. review. 1874. S. 190.

Fick und Wislicenus bestiegen in etwa 6 Stunden das Faulhorn, nachdem sie 17 Stunden vorher die letzte eiweisshaltige Nahrung zu sich genommen hatten. Während der Besteigung und in den darauf folgenden 8 Stunden (im Ganzen also 31 Stunden lang) war das Eiweiss in der Nahrung ausgeschlossen. Der Harn wurde in Perioden von je 6 Stunden untersucht. Der N-Gehalt des Nachtharns vor der Besteigung betrug 6,91 Grm., der in den 6 Arbeitsstunden 3,3 Grm., der in der nächsten 6stündigen Periode 2,43 Grm. Brietzke hat seine Versuche an 6 Gefangenen angestellt. Die Arbeit bestand im Drehen einer Kurbel. Jeder Versuch umfasste 30 Tage: 10 Arbeitstage und zwei Perioden von je 10 Ruhetagen. Die Harnstoffausscheidung war an den Arbeitstagen nicht oder nur ganz unwesentlich höher, wie an den Ruhetagen.

Diesen Resultaten, welche jeden Einfluss der Muskelarbeit auf die Harnstoffausscheidung in Abrede stellen, stehen nun aber allerdings andere gegenüber, welche unzweifelhaft für denselben sprechen. Mag man auch manchen an englischen Schnellläufern angestellten Beobachtungen keinen übermässigen Werth beimessen, da bei diesen die Nahrung der Versuchspersonen zu complicirt war, um ihren N-Gehalt mit hinreichender Sicherheit festzustellen, so lassen sich doch andere Resultate nicht so einfach beseitigen. So ergaben die Versuche von Flint[1]) unzweifelhaft eine Vermehrung der N-Ausscheidung während des Marsches gegenüber der Ruheperiode. Auch die Versuche von Parkes[2]) an arbeitenden Soldaten weisen auf eine Vermehrung des Harnstoffs hin. Schenk[3]) fand bei Versuchen an sich selbst nach sehr starken Körperanstrengungen drei Tage und zwei Nächte hindurch das eine Mal eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung, das andere Mal nicht, trotzdem sich eine Abweichung in der Versuchsanordnung durchaus nicht erkennen lässt. J. Ranke[4]) hat darauf hingewiesen, dass bei Steigerung der Thätigkeit eines Organs der Stoffwechsel in anderen Organen entsprechend sinkt. Diese Anschauung kann erklären, dass auch ein vermehrter Eiweisszerfall in den Muskeln nicht sofort in einer vermehrten Harnstoffausscheidung Ausdruck findet, aber sie erklärt die Widersprüche in den Beobachtungen nicht. Erst in neuester Zeit ist man auf zwei Gesichtspunkte aufmerksam geworden, welche hierzu wohl geeignet erschienen.

Kellner[5]) hat auf der Versuchsstation zu Hohenheim an Pferden festgestellt, dass bei einer gewissen Grösse der Arbeitsleistung und sehr stickstoffreicher Kost allerdings die Stickstoffausscheidung steigt,

[1]) Journ. of Anat. and Physiol. 1876. S. 109. 1877. S. 91.

[2]) Proceed. of the royal soc. Bd. 16. S. 44.

[3]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 2. S. 21.

[4]) Ranke, J., Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

[5]) Landwirthsch. Jahrb. 1879. S. 701. 1880. S. 1 und 651.

dagegen nur sehr unbedeutend bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten. Kellner giebt für diese Beobachtungen die Erklärung, dass der Organismus in erster Linie Kohlehydrate und Fett zur Erzeugung von Muskelkraft verbraucht; ist der Vorrath an diesen erschöpft, so bildet nunmehr das Eiweiss das Material, das unter Bildung von Muskelkraft zerfällt. Es ist wohl nicht daran zu zweifeln, dass diese Erklärung, die übrigens auch Forster schon ausgesprochen hat, für den vorliegenden Fall die richtige ist.

Ein zweiter Gesichtspunkt ist von Zuntz und Oppenheim[1]) geltend gemacht. Oppenheim weist darauf hin, dass in der bei Muskelanstrengungen häufig eintretenden Athemnoth ein Moment zur Steigerung des Eiweisszerfalles liegt, insofern der Mangel an Sauerstoff einen vermehrten Zerfall von Eiweiss herbeiführt. Die widersprechenden Angaben über den Einfluss der Arbeit würden sich also vereinigen lassen, wenn man annimmt, dass die von einzelnen Autoren beobachtete Steigerung des Eiweisszerfalles nicht von der Muskelarbeit an sich, sondern von der dieselbe begleitenden Dyspnoe abhängt. In der That fand auch Oppenheim bei starker und heftiger Arbeit, die mit Dyspnoe verbunden war, an sich selbst die Harnstoffausscheidung gesteigert, dagegen nicht, wenn die Arbeit so langsam geleistet wurde, dass es nicht zur Dyspnoe kam.

Sehr unbedeutend fand A. Fränkel[2]) bei Versuchen an Hunden im Stickstoffgleichgewicht den Einfluss der verdünnten und verdichteten Luft. Erstere erhöht die N-Ausscheidung ein wenig, letztere setzt sie herab. — Erwähnt sei noch, dass auch durch Jaucheeinspritzung in febrilen Zustand versetzte Hunde mehr Harnstoff ausscheiden (Naunyn).

Gegenüber diesen zahlreichen Momenten, welche die Zersetzung der Körpergewebe zu steigern vermögen, kennen wir keinerlei Substanzen, welche dieselbe herabsetzen. A priori wird man vielleicht annehmen dürfen, dass eine starke Abkühlung des Körpers, die mit einem dauernden Sinken der Körpertemperatur verbunden ist, auch zu einer verminderten Harnstoffbildung führen müsse. Es ist ferner keine Substanz bekannt, welche etwa durch Vermittlung des Nervensystems retardirend auf den Eiweisszerfall einwirkt. Die Anschauung, dass diese Rolle manchen Genussmitteln, so dem Kaffee zukomme, hat in den Untersuchungen von Voit hierüber keine Stütze gefunden. Auch Oppenheim kam zu negativen Resultaten.

§ 9. Harnsäure. Acidum uricum ($C_5H_4N_4O_3$).

Moleculargewicht 168. N-Gehalt 33,33 pCt. 1776 von Scheele entdeckt.

Wenn man normalen menschlichen Harn (einen Theil der 24stündigen Menge) bis zur stark sauren Reaction mit Salzsäure versetzt

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 23. S. 446.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2. S. 56.

und einen Tag über im kalten Raum stehen lässt, so scheiden sich am Boden und an den Wänden des Gefässes kleine starkgefärbte Krystalle aus: Dieses ist Harnsäure, die im Harn als Salz gelöst und durch die stärkere Säure in Freiheit gesetzt ist.

1. Vorkommen. Die Harnsäure findet sich sehr reichlich im Harn der Vögel und Reptilien, der fast ausschliesslich aus Harnsäure und harnsauren Salzen besteht, in weit geringerer Menge, jedoch constant im Harn des Menschen; oft nur in Spuren im Harn des Hundes und der Pflanzenfresser. Auch der Harn der Insecten und niederen Thiere ist reich an Harnsäure. Nicht selten tritt freie Harnsäure im menschlichen Harn in fester Form als Sediment auf. Sie stellt dann ein sandiges schweres, in der Regel orange gefärbtes Pulver dar von krystallinischer Beschaffenheit.

In normalem menschlichen Blut ist Harnsäure nicht nachweisbar, in geringer Menge in drüsigen Organen: Leber, Milz, Lungen (Scherer, Cloëtta, v. Gorup-Besanez). In pathologischem Blut ist sie wiederholt gefunden: bei Arthritis von Garrod, bei Leukämie von Scherer, Körner u. A., bei verschiedenen anderen Affectionen: Pneumonie, Anämie, Phthisis pulmon. von G. Salomon[1]). Ferner kommt Harnsäure pathologisch vor in manchen Blasensteinen. Aus saurem harnsaurem Natron bestehen die Concretionen in den Fascien, Sehnen, Knorpeln bei Arthritis. Normal, wiewohl nur spärlich, findet sich die Harnsäure im Blut und den Organen der Vögel (G. Salomon, Meissner). Sehr reich an Harnsäure sind Blut und Organe bei Vögeln nach Unterbindung der Ureteren.

2. Zur *Darstellung* der Harnsäure ist am meisten Schlangenharn geeignet, sog. „Excremente". Man löst die fein gepulverten Excremente unter Erwärmen in verdünnter Natronlauge und vermischt die noch heisse filtrirte Lösung mit einer hinreichenden Menge heisser Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure. Die Harnsäure scheidet sich als schneeweisses Pulver aus: sie wird mit Wasser bis zum Verschwinden der Salzsäure- resp. Schwefelsäurereaction gewaschen und getrocknet. Es wird auch empfohlen, in die alkalische Lösung CO_2 einzuleiten, das abgeschiedene saure harnsaure Natron abzufiltriren und durch Kochen mit Salzsäure zu zersetzen. Bei der Darstellung ist darauf zu achten, dass die Zersetzung des harnsauren Natron vollständig sei, die Harnsäure nicht saures harnsaures Natron beigemischt enthalte. Ob die Umsetzung vollständig ist, erkennt man leicht, indem man Proben des Breies mikroskopisch untersucht: das amorphe körnige saure harnsaure Natron ist neben der krystallinischen Harnsäure leicht wahrnehmbar: ist die Umsetzung nicht vollständig, so muss man sie durch Erhitzen unterstützen. In derselben Weise kann man

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. II. S. 77.

Harnsäure aus Guano darstellen (die salzsaure Lösung enthält neben etwas Harnsäure Guanin), doch ist die aus diesem erhaltene Harnsäure stets stark gefärbt und die Entfärbung gelingt schwer. Zur Reinigung sind verschiedene Verfahren empfohlen: Lösen in Schwefelsäure und Verdünnen der Lösung mit Wasser, wobei die Harnsäure unverändert ausfällt. Behandeln der alkalischen Lösung mit Natriumamalgam oder übermangansaurem Kali (in mässiger Menge, da die Harnsäure selbst durch übermangansaures Kali leicht oxydirt wird.)

3. *Eigenschaften.* Die aus Schlangenharn dargestellte Harnsäure bildet ein schneeweisses Pulver, das mehr oder wenig krystallinisch erscheint. Ist die Ausscheidung aus der alkalischen Lösung bei Siedehitze und in einiger Verdünnung erfolgt, so stellt sie deutlich krystallinische Schüppchen dar. Die Harnsäure ist geschmack- und geruchlos, fast ganz unlöslich in kaltem Wasser (1 Th. erfordert 14,000 Th.), sehr schwer löslich (1 : 1800) unter schwach saurer Reaction, in siedendem Wasser, unlöslich in Alkohol und Aether. In concentrirter Schwefelsäure löst sich Harnsäure leicht ohne Veränderung auf und fällt beim Verdünnen der Lösung mit Wasser wieder aus. Sie löst sich ferner in ätzenden und kohlensauren Alkalien auf unter Bildung von Salzen und zwar entstehen im ersten Fall neutrale, im letzten saure harnsaure Salze:

1) $C_5H_4N_4O_3 + 2\,NaHO = C_5H_2Na_2N_4O_3 + H_2O.$

2) $C_5H_4N_4O_3 + Na_2CO_3 = C_5H_3NaN_4O_3 + NaHCO_3.$

Ebenso löst sie sich in dem sog. neutralen, alkalisch reagirenden, gewöhnlichen phosphorsauren Natron (Na_2HPO_4) unter Bildung von saurem phosphorsauren und saurem harnsauren Natron. Die entstehende Lösung reagirt sauer.

Aus allen diesen Lösungen fällt die Harnsäure bei Zusatz einer hinreichenden Menge von stärkerer Säure wieder aus:

$$C_5H_2Na_2N_4O_3 + 2\,HCl = C_5H_4N_4O_3 + 2\,NaCl.$$

Ist die Säure nicht ausreichend, so fällt aus den Lösungen der Harnsäure in Kali oder Natronlauge nicht Harnsäure, sondern saures harnsaures Natron in Form einer weissen Trübung aus.

$$C_5H_2Na_2N_4O_3 + HCl = C_5H_3NaN_4O_3 + NaCl.$$

Auch wenn die Menge der Säure an sich genügt, ist die Umsetzung in der Kälte oft unvollständig und wird erst vollständig beim Erhitzen. Das geschieht z. B. öfters bei harnsäurereichem Harn. Solche Harne geben dann bei Zusatz von Salpetersäure eine milchige Trübung, die sich beim Erwärmen löst; bei längerem Stehen scheidet sich allmälig Harnsäure ab.

Unter dem Mikroskop erscheint die Harnsäure stets krystallinisch. Aus der alkalischen Lösung durch Salzsäure abgeschieden



Fig. 9.
Harnsäure; bei a durch Salzsäurezusatz aus harnsaurem Alkali, bei b aus Harn spontan ausgeschieden.

bildet sie in der Regel kleine rhombische Tafeln, oft an den Enden stark verjüngt, spindelförmig oder abgerundet. Die aus dem Harn spontan abgeschiedene Harnsäure zeigt die mannigfaltigsten Formen, unter denen namentlich die sog. Wetzsteinform characteristisch ist.

4. Verbindungen.

1) Saures harnsaures Natron $C_5H_3NaN_4O_3$ ist in sauer reagirenden Harnen enthalten und scheidet sich aus Harnen, die einigermassen reich daran sind, beim Abkühlen aus: „kritisches Sediment," „Fiebersediment." Fast stets ist das Sediment gelbroth gefärbt, da die concentrirten Harne viel Farbstoff enthalten, daher: Sedimentum lateritium (Ziegelmehlsediment). Die Ausscheidung des Sedimentes hängt nicht mit Fieberzuständen zusammen, da sie auch aus normalem, einigermassen concentrirtem Harn erfolgt, wenn man denselben abkühlt. Das saure harnsaure Natron ist in heissem Wasser sehr viel leichter löslicher, wie in kaltem (1 Th. erfordert 1100 Th. kaltes, 124 Th. kochendes Wasser), daher löst es sich bei gelindem Erwärmen des Harns auf und kann auf diesem Wege leicht erkannt werden. (Ist der Harn eiweisshaltig, so muss man vorsichtig erwärmen, damit das Eiweiss nicht gerinnt und die Flüssigkeit trübt).

Mikroskopisch zeigt sich das spontan ausgeschiedene Sediment in Form äusserst feiner Pünktchen oder rundlicher Figuren, die mit Gährungspilzen Aehnlichkeit haben, mitunter auch in sog. Bisquitform vgl. Fig. 2, S. 2.

Etwas abweichend sind die Formen, die man erhält, wenn man Harn verdampft und einige Zeit stehen lässt: es bildet dann meistens dicke Knollen und Kugeln, welche denen des Leucin sehr ähnlich sind, jedoch viel dunkler contourirt; auch ist an den Kugeln keine radiäre Streifung zu constatiren, was beim Leucin meistens gelingt. Abweichend ist auch die Form des sauren harnsauren Natrons in den Gichtconcrementen: hier tritt es in Form von Nadeln auf.

2) Saures harnsaures Kali $C_5H_3KN_4O_3$ findet sich gleichfalls in Harnsedimenten und ist ebenfalls in heissem Wasser leichter löslich, wie in kaltem.

3) Saures harnsaures Ammoniak $C_5H_3(NH_4)N_4O_3$ bildet sich als durchscheinende Gallerte beim Vermischen von saurem harnsauren Natron mit Salmiak. Bei der ammoniakalischen Gährung des Harns scheidet sich dieses Salz oder das neutrale im Sediment aus und bildet dann sogenannte Stechapfel- oder Morgensternformen, häufig auch unregelmässig eckige Kugeln (vgl. Fig. 3. S. 3).

Die Verbindungen der Harnsäure mit den sog. alkalischen Erden und schweren Metallen sind im Wasser sehr schwerlöslich. Erwähnenswerth ist die Ausfällbarkeit der Harnsäure aus dem Harn durch basisch essigsaures Blei bei längerem Stehen und das Verhalten der Lösungen harnsaurer Salze zu Silbersalzen.

Löst man Harnsäure in kohlensaurem Natron und setzt Silberlösung hinzu, so entsteht sofort ein schwarzer Niederschlag von metallischem Silber: die Harnsäure reducirt Silberoxyd zu Silber. Setzt man zu der Lösung jedoch vorher eine grössere Menge Ammoniak und dann Silberlösung, so tritt keine Reduction ein, es bildet sich vielmehr ein flockiger, gelatinöser Niederschlag (E. Salkowski[1]), der Harnsäure, Natrium und Silber enthält. Die Lösung der Harnsäure in Ammoniak bleibt bei Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung klar, setzt man nun aber eine Lösung von Chlorkalium, Chlornatrium, Chlorcalcium oder Magnesiamischung hinzu, so entstehen Niederschläge, welche Harnsäure, Silber und das betreffende Metall enthalten (R. Maly[2]).

5. *Zersetzungen. Constitution.* Die Harnsäure gehört zu den leicht oxydablen Körpern: Eine Lösung von übermangansaurem Kali oxydirt die Harnsäure beim Digeriren schon in der Kälte unter Bildung von Allantoin und Kohlensäure.

$$C_5H_4N_4O_3 + O + H_2O = C_4H_6N_4O_3 + CO_2.$$

Bei höherer Temperatur erhält man gleichzeitig Oxalsäure und Harnstoff, ebenso bei Anwendung mancher anderer Oxydationsmittel, z. B. Bleisuperoxyd. Auch anderen Metalloxyden entzieht die Harnsäure Sauerstoff: so dem Silberoxyd, Kupferoxyd, Eisenoxyd; dagegen nicht dem Wismuthoxyd, auch nicht bei Gegenwart von viel Natronhydrat.

Mit Jodwasserstoffsäure oder rauchender Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr auf 170° erhitzt, zerfällt die Harnsäure in Glycocoll, Ammoniak und Kohlensäure.

$$C_5H_4N_4O_3 + 3HJ + 5H_2O = C_2H_5NO_2 + 3CO_2 + 3NH_4J.$$

Beim Behandeln mit kalter Salpetersäure liefert die Harnsäure Alloxan und Harnstoff.

$$C_5H_4N_4O_3 + O + H_2O = C_4H_2N_2O_4 + CON_2H_4.$$

Das Alloxan ist Mesoxalylharnstoff.

$$CO\left\langle\begin{matrix}NH\,.\,CO\\NH\,.\,CO\end{matrix}\right\rangle CO$$

[1]) Virchow's Arch. Bd. 52. S. 58 und Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 210.
[2]) Pflüger's Arch. Bd. 6. S. 201.

Das Alloxan geht mit Salpetersäure erwärmt in Parabansäure „Oxalylharnstoff" und Kohlensäure über.

$$C_4H_2N_2O_4 + O = CO\langle{NH . CO \atop NH . CO} + CO_2 .$$

Die Parabansäure unter Aufnahme von Wasser in Oxalursäure.

$$CO\langle{NH . CO \atop NH . CO} + H_2O = {CONH . CONH_2 \atop COOH} .$$

Diese selbst zerfällt sehr leicht in Oxalsäure und Harnstoff.

$${CONH . CONH_2 \atop COOH} + H_2O = {COOH \atop COOH} + CO\langle{NH_2 \atop NH_2}$$

Auch andere substituirte Harnstoffe lassen sich aus der Harnsäure darstellen, so Barbitursäure und Dialursäure (Malonyl- und Oxymalonylharnstoff). Die Harnsäure ist danach ohne Zweifel ein substituirter Harnstoff, wiewohl die Constitution selbst sich noch nicht mit Bestimmtheit angeben lässt.

6. *Reactionen.* Zur Erkennung der Harnsäure dienen hauptsächlich folgende Reactionen:

1) Die Murexidprobe. Man übergiesst die Harnsäure resp. die Substanz, welche man dafür hält, in einem Tiegeldeckel mit einigen Tropfen Salpetersäure; löst durch Erwärmen darin auf und verdampft vorsichtig unter Vermeidung zu starker Erhitzung: es bleibt ein gelber bis rother Rückstand; lässt man denselben erkalten und befeuchtet ihn dann mit einer Spur Aetzammoniak, so wird die Masse prachtvoll purpurroth.

Die Färbung beruht auf der Bildung von Murexid, dem Ammonsalz der im freien Zustand nicht bekannten Purpursäure $C_8H_5N_5O_6$. Das Murexid bildet 4seitige Säulen oder Tafeln. Die Krystalle zeigen auf ihrer Oberfläche einen ausgezeichnet schönen grünen Reflex, im durchfallenden Licht erscheinen sie roth.

Nimmt man statt Ammoniak Kalilauge oder Natronlauge resp. setzt man diese nachträglich hinzu, so erhält man eine prachtvoll blaue Lösung von purpursaurem Kali. Die Färbung wird beim Erwärmen der Lösung blasser und verschwindet noch vor vollständigem Eintrocknen vollständig (Unterschied von Xanthinkörpern).

2) Löst man Harnsäure in Natronlauge und setzt einige Tropfen Fehling'sche Kupferlösung zu, oder Ammoniak und Kupfersulfat und erwärmt, so scheidet sich weisses harnsaures Kupferoxydul aus. Ist die Menge des Kupferoxyd im Verhältniss zur Harnsäure gross, so bildet sich rothes Kupferoxydul.

3) Löst man Harnsäure in kohlensaurem Natron und betupft mit der Lösung Filtrirpapier, das vorher mit einer Lösung von salpetersaurem Silberoxyd getränkt war, so entstehen sofort Flecke von reducirtem Silber, je nach der Menge der vorhandenen Harnsäure von gelbbrauner bis tiefschwarzer Färbung (Schiff). Die Reaction ist ausserordentlich empfindlich, aber natürlich für sich allein nicht beweisend, da auch viele andere Substanzen kräftig reducirend auf Silberoxyd wirken.

l) Eine Lösung von Harnsäure in Alkali giebt mit Chlorammonium einen gelatinösen Niederschlag von harnsaurem Ammoniak.

Am meisten benutzt wird zur Erkennung von Harnsäure die Murexidreaction, daneben kann auch das Verhalten unter dem Mikroskop dienen.

Handelt es sich z. B. um ein Harnsediment, so bringt man etwas davon auf den Objectträger, löst, wenn nöthig unter Erwärmen in Natronlauge und setzt dann Salzsäure oder Essigsäure hinzu. Es bilden sich allmälig die characteristischen Harnsäurekrystalle, in diesem Falle fast stets kleine abgerundete rhombische Tafeln.

7. *Der Nachweis gelöster Harnsäure* gestaltet sich verschieden, je nachdem die betreffende Flüssigkeit mehr oder weniger reich an Harnsäure ist. Beim Harn genügt es in den meisten Fällen, ca. 100 Cub.-Ctm. nach dem Filtriren mit 5 Cub.-Ctm. Salzsäure zu versetzen und 24 Stunden stehen zu lassen; es scheiden sich dann Harnsäurekrystalle aus, die durch ihr Verhalten unter dem Mikroskop und durch die Murexidreaction weiter zu prüfen sind. Eiweissgehalt stört dabei nicht.

Haben sich in der angegebenen Zeit keine Harnsäurekrystalle ausgeschieden, so beweist dieses durchaus nicht, dass der Harn frei von Harnsäure ist, ja auch nicht einmal, dass er sehr wenig Harnsäure enthält; es kommen Ausnahmefälle vor, in denen trotz nicht unbeträchtlichen Harnsäuregehaltes kein Niederschlag mit Salzsäure entsteht und zwar selbst bei normalen Harnen [1]); besonders häufig scheint dieses bei Harnen von Arthritikern der Fall zu sein. Wenn Salzsäure also keinen Niederschlag bewirkt, darf man den Harn nicht für harnsäurefrei erklären, sondern muss ihn weiter untersuchen. Dieses geschieht am besten mit Hülfe der Silberfällung. Man macht den mit Salzsäure angesäuerten Harn mit Ammoniak stark alkalisch, setzt noch etwas ammoniakalische Magnesiamischung hinzu, filtrirt von dem entstehenden Niederschlag von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia ab und versetzt das Filtrat mit einer Lösung von salpetersaurem Silberoxyd. Es entsteht in allen Fällen ein gelatinöser Niederschlag von Doppelverbindungen der Harnsäure mit Silber und Basen. (Sehr häufig fällt bei Zusatz von Silberlösung zuerst weisses Chlorsilber aus, das von der harnsauren Silberverbindung leicht zu unterscheiden ist und sich beim Umrühren löst; geschieht dieses nicht, so muss man noch etwas Ammoniak zusetzen. Auch bei Verwendung von ammoniakalisch gemachter Lösung von Silbernitrat, ja selbst bei einer Lösung von Chlorsilber in Ammoniak kann sich dieses ereignen). Jeder menschliche und jeder Thierharn erweist sich, auf diesem Wege geprüft, harnsäurehaltig; doch ist der Gehalt allerdings oft sehr gering, die Menge des Silberniederschlages erlaubt eine annähernde Schätzung der Harnsäuremenge. Die Isolirung der Harnsäure aus diesem Nieder-

[1]) E. Salkowski, Pflüg. Arch. Bd. 5. S. 210. — R. Maly und K. B. Hofmann, ebendas. Bd. 6. S. 201.

schlag geschieht auf dem weiter unten bei der quantitativen Bestimmung angegebenen Wege.

Der Nachweis der Harnsäure im Blut, serösen Flüssigkeiten und Geweben wird in ähnlicher Weise geführt. Blut, seröse Flüssigkeit etc. wird durch Eingiessen in das 10fache Volumen siedenden Wassers vom Eiweiss befreit, das Filtrat und Waschwasser auf etwa $^1/_4$ des ursprünglichen Volumens des Blutes eingeengt, dann mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, Magnesiamischung hinzugesetzt, von den Phosphaten nach halbstündigem Stehen abfiltrirt und mit Silberlösung gefällt. Ist das Blut, wie gewöhnlich, sehr arm an Harnsäure, so empfiehlt es sich, das Wasserextract zur Trockne zu verdampfen, mit Alkohol von etwa 85 pCt. aufzunehmen; das Filtrat wird im Wasserbad verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und dann, wie vorhin angegeben, damit verfahren. Auf diesem Wege gelang dem Verf. der Nachweis von Harnsäure in kleinen Mengen arthritischen Schröpfkopfblutes wiederholt, G. Salomon[1]) in dem Blut eines Hahns. Handelt es sich um die Untersuchung von Organen, so stellt man aus denselben, nachdem sie fein zerhackt, mit Wasser von 45—50° einen Auszug her, befreit diesen durch Aufkochen von Eiweiss u. s. w.

8. *Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn.*

a) Aeltere Methode nach Heintz. 200 Cub.-Ctm. Harn werden mit 10 Cub.-Ctm. Salzsäure versetzt und 48 Stunden an einem kühlen Ort stehen gelassen. Alsdann bringt man die ausgeschiedenen Krystalle auf ein bis zum constanten Gewicht getrocknetes und gewogenes Filter von schwedischem Papier von etwa 6 Ctm. Durchmesser.

Das Trocknen geschieht bei 110—115°; man trocknet zuerst 2 Stunden, wägt dann, trocknet 1 Stunde weiter und wägt nochmals etc., bis die letzten Wägungen bis auf etwa $^1/_2$ bis höchstens 1 Milligrm. übereinstimmen. Zum Trocknen und Wägen bedient man sich zweier aufeinander passender Uhrgläser, welche durch eine darüber geschobene Klemme zusammengehalten werden. Beim Trocknen legt man die Uhrgläser in einander und die Klemme zur Seite, beim Wägen schliesst man den Apparat, wie Fig. 10 zeigt.

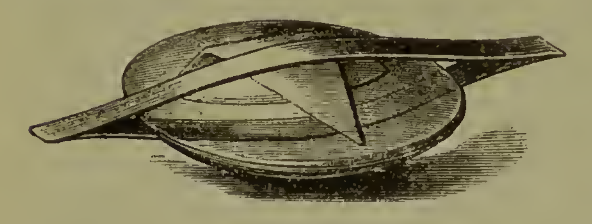


Fig. 10.

Man bringt die Harnsäure mit Hülfe eines Glasstabes, der an seinem unteren Ende ein Stückchen Kautschukschlauch trägt, oder einer abgestutzten Feder, auf das Filter, indem man zum Aufbringen auf das Filter stets die durchgelaufene Flüssigkeit verwendet, bis sämmtliche am Glase haftende Harnsäure auf dem Filter ist. Nunmehr lässt man vollständig abtropfen und wäscht mit kaltem Wasser nach, bis das Filtrat mit Silberlösung unter Zusatz von Salpetersäure keine merkliche Trübung mehr giebt, setzt dann den Trichter mit dem Filter in den Trockenschrank (Luftbad) und trocknet schliesslich im Uhrgläserapparat. Man erhält so das Gewicht von Uhrgläser + Filter

[1]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1876. S. 768.

+ Harnsäure. Zieht man hiervon das bekannte Gewicht der Uhrgläser + Filter ab, so erfährt man das der Harnsäure.[1])

Da die Harnsäure in angesäuertem Wasser nicht ganz unlöslich ist und noch weniger in angesäuertem Harn, so wird die Menge derselben auf diesem Wege in jedem Falle zu gering gefunden; man kann sich mit Hülfe des Silberverfahrens auch leicht überzeugen, dass die salzsaure Flüssigkeit nicht unbeträchtliche Mengen von Harnsäure enthält. Es sind zur Berechnung des gelöst bleibenden Antheils verschiedene Correcturen angegeben. Nach Heintz[2]) genügen zum Auswaschen der Harnsäure 30 Cub.-Ctm. Wasser; in diesem Falle soll sich der Fehler, der in der Löslichkeit der Harnsäure liegt, dadurch ausgleichen, dass die ausgefällte Harnsäure nicht ganz rein ist, etwas Farbstoff enthält. Falls die zum Auswaschen verwendete Wassermenge mehr als 30 Cub.-Ctm. beträgt, soll man den Ermittelungen Zablins[3]) entsprechend, für je 10 Cub.-Ctm. über 30 Cub-Ctm. 0,45 Milligrm. Harnsäure hinzuaddiren. Zu derselben Zahl gelangte auch Schwanert[4]) bei Bestimmung des gelöst bleibenden Antheils durch Silberlösung. Im Allgemeinen würde man also diese Correctur benutzen können. Der Methode ist aber ein weit schlimmerer Vorwurf zu machen, nämlich der der Unsicherheit: es kommt vor, dass nachweisbar eine weit grössere Quantität Harnsäure in Lösung bleibt, als gewöhnlich. So fand der E. Salkowski[5]) an normalen Harnen den gelöst bleibenden Antheil in 200 Cub.-Ctm. zu 0,044—0,059 und 0,070 Grm. Es kommt, wie erwähnt, auch sogar vor, dass die Salzsäure überhaupt keine Harnsäure ausfällt und der Harn doch Harnsäure enthält. Die Bestimmung der Harnsäure nach diesem Verfahren ist also immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet: man wird sich wenigstens überzeugen müssen, dass das salzsaure Filtrat, nachdem es ammoniakalisch gemacht ist, keine besonders starke Silberfällung giebt. Durchaus nicht anwendbar ist die Salzsäure-Fällung nach Naunyn und Riess im diabetischen Harn.

Als Umstände, welche ein besonderes Vorgehen bei Ausführung dieser Methode erheischen, sind anzuführen:

1) Der Harn ist sehr dünn. Man dampft ihn in diesem Fall ein — bis ungefähr zum spec. Gewicht 1020 — und nimmt 200 Cub.-Ctm. dieses concentrirten Harns zur Bestimmung.

2) Der Harn ist sehr harnsäurereich. In diesem Fall liegt die Gefahr vor, dass sich der Harnsäure saure harnsaure Salze beimischen, indem die zugesetzte Salzsäure den harnsauren Salzen nur einen Theil der Base entzieht. Solche Harne geben bei Salzsäurezusatz sofort oder sehr schnell eine Trübung. Um diesen Fehler zu vermeiden, erwärmt man den Harn nach dem Salzsäurezusatz, bis die anfängliche Trübung verschwunden. (Bartels[6]).

---

[1]) Die Harnsäure muss durch Verbrennen einer Probe auf dem Platinblech auf Aschengehalt geprüft werden.

[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 130. S. 179.

[3]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Suppl. II. S. 313.

[4]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 163. S. 153.

[5]) Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 210.

[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 1. S. 1.

3) Der Harn enthält ein Sediment von harnsauren Salzen, resp. ist getrübt durch diese. Ist die Trübung nicht sehr erheblich, also nicht in Form eines Niederschlages, so kann man wie gewöhnlich verfahren, jedoch unter Erwärmen, wie bei 2) angegeben; haben die harnsauren Salze jedoch die Neigung, sich zu senken, ein Sediment zu bilden, so ist es oft schwierig, dieselbe in der 24stündigen Harnmenge ganz gleichmässig zu vertheilen. Am besten löst man in einem solchen Fall das Sediment durch Erwärmen der gesammten Harnmenge nöthigenfalls unter Zusatz von Alkali.

4) Der Harn enthält freie Harnsäure. Dieselbe wird für sich besonders auf einem kleinen gewogenen Filter gesammelt, gewaschen etc., gewogen und zu der gelösten Harnsäure hinzu addirt.

5) Ist der Harn eiweisshaltig, so wird das Eiweiss nach dem beim Harnstoff (S. 47) angegebenen Verfahren vorher entfernt.

6) Zur Bestimmung der Harnsäure in diabetischem Harn bedient man sich der Methode von Naunyn und Riess[1]). Der Harn — 500 Cub.-Ctm. — wird zuerst mit neutralem essigsauren Blei gefällt, das Filtrat mit essigsaurem Quecksilberoxyd. Es entsteht dadurch ein Niederschlag, der hauptsächlich aus harnsaurem Quecksilberoxyd besteht. Derselbe wird nach 12 Stunden auf ein Filter gebracht, etwas gewaschen, dann in Wasser suspendirt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat von Schwefelquecksilber wird gesammelt, der Niederschlag wiederholt mit Wasser ausgekocht (Külz[2]), die Filtrate vereinigt, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Salzsäure angesäuert. Ueber den Einfluss von Medicamenten auf die Fällbarkeit der Harnsäure ist nichts bekannt.

b) Neuere Methode zur Harnsäurebestimmung nach E. Salkowski. Die ältere Methode leidet, wie erörtert, an dem Uebelstand, dass ein wechselnder Antheil der Harnsäure der Fällung entgeht, ein Fehler, der sich begreiflicherweise durch keine Correctur beseitigen lässt. — Die grosse Schwerlöslichkeit der Silberdoppelverbindungen der Harnsäure legt den Gedanken nahe, die Fällbarkeit durch Silberlösung zur quantitativen Bestimmung zu benutzen. Man verfährt dazu zweckmässig folgendermassen.

250 Cub.-Ctm. Harn werden mit 50 Cub.-Ctm. ammoniakalischer Magnesiamischung versetzt (1 Th. krystallisirte schwefelsaure Magnesia, 2 Th. Salmiak, 4 Th. Ammoniak von 0,924 spec. Gewicht, 8 Th. Wasser), sofort filtrirt, vom Filtrat 240 Cub.-Ctm. = 200 Cub.-Ctm. Harn abgemessen und mit einer etwa 3 procent. Lösung von salpetersaurem Silber gefällt: es entsteht ein flockiger, gelatinöser Niederschlag, der leicht vom Anfangs entstehenden und beim Umrühren verschwindenden Chlorsilber zu unterscheiden ist. (Sollte sich das Chlorsilber nicht leicht und

---

[1]) Reichert und du Bois-Reymond's Arch. f. Anat. etc. 1869. S. 381. — Centralbl. f. d. med. Wiss. 1870. S. 567.

[2]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1872. S. 273.

vollständig lösen, so setzt man noch etwas Ammoniak hinzu.) Der Niederschlag setzt sich schnell zusammen, sodass die darüber stehende Flüssigkeit klar ist. Man zieht ein wenig von derselben mit der Pipette auf, entleert in ein Reagensglas und säuert mit Salpetersäure an: entsteht eine deutliche Trübung von Chlorsilber, so war der Silberzusatz genügend. Im anderen Falle macht man die Probe wiederum durch Ammoniak alkalisch, giesst sie zurück, setzt mehr Silberlösung hinzu und prüft auf's Neue. Im Allgemeinen reichen einige Cub.-Ctm. der angegebenen Silberlösung völlig aus.

Man filtrirt die Flüssigkeit sofort durch ein Faltenfilter von sehr lockerem, gut filtrirenden Papier von etwa 12 Ctm. Durchmesser, bringt den Silberniederschlag mittelst Federfahne vollends auf's Filter und wäscht einigemale mit Wasser nach; man kann den Niederschlag als genügend ausgewaschen ansehen, wenn das letzte Waschwasser beim Ansäuern mit Salpetersäure keine Spur einer Trübung mehr giebt und auch die bei Zusatz von Silberlösung entstehende Trübung nur ganz gering ist. Durchschnittlich ist eine Stunde hiezu ausreichend. Das Filter sammt Niederschlag bringt man in einen weithalsigen Kolben, fügt etwa 200 Cub.-Ctm. Wasser hinzu, schüttelt anhaltend durch und leitet Schwefelwasserstoff in nicht zu schwachem Strom unter häufigem Umschütteln durch; man erhitzt alsdann bis zum beginnenden Sieden, setzt einige Tropfen Salzsäure hinzu bis zur deutlich sauren Reaction, filtrirt durch ein Faltenfilter vom Schwefelsilber und dem Papierbrei ab und wäscht einigemale mit heissem Wasser nach. Das Filtrat ist wohl ausnahmslos wasserhell und klar; man dampft dasselbe in der Porzellanschale bis auf wenige Cub.Ctm. schnell ein, fügt einige Tropfen Salzsäure hinzu und sammelt den nach 24 Stunden in der Kälte ausgeschiedenen Niederschlag auf einem gewogenen Filter, wäscht zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol, schliesslich mit absolutem Alkohol und Aether. Das Waschwasser wird für sich gesammelt, gemessen und für je 10 Cub.-Ctm. 0,48 Milligr. Harnsäure hinzuaddirt.

Statt Filter sammt Niederschlag in den Kolben zu bringen kann man auch den Niederschlag abspritzen, was etwas schwierig, sonst aber natürlich vorzuziehen ist. — Ist die Harnsäure voraussichtlich stark schwefelhaltig, was an der Trübung der eingedampften Lösung bei der Fällung mit Salzsäure zu beurtheilen ist, so wäscht man die trockne Harnsäure noch mit Schwefelkohlenstoff.

Die Silbermethode ist umständlicher und mühevoller, auch nicht ganz leicht ausführbar, dafür ist sie aber weit sicherer und führt schneller zum Resultat. Die Schwierigkeiten bei der Ausführung sind namentlich folgende: 1) Beim Zusatz von Magnesiamischung fällt leicht etwas Harnsäure als harnsaure Magnesia aus. Man muss deshalb ohne Verzug filtriren und auch sofort mit Silberlösung fällen; sehr concentrirte Harne — Fieberharne — sind vor der Fällung auf das Doppelte zu verdünnen; 2) der Silberniederschlag ist leicht zersetzlich: das Silber reducirt sich auf Kosten der Harnsäure und es entsteht dadurch ein Verlust an Harnsäure. Die Zersetzlichkeit der

Magnesia-Doppelverbindungen ist indessen weit geringer, wie die der Natron- und Kaliverbindungen, welche entstehen, wenn man den Harn nicht mit Magnesiamischung, sondern nur mit Ammoniak fällt; 3) eine Beimischung von Schwefel zu Harnsäure ist zu befürchten, wenn die Flüssigkeit nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff, sei es vor oder nach dem Filtriren, längere Zeit stehen bleibt. Im anderen Falle, bei schnellem Fortarbeiten, das überhaupt bei diesem Verfahren unbedingt nöthig ist, erweist sich die Harnsäure als völlig schwefelfrei.

Die Abscheidung der phosphorsauren Ammonmagnesia vor der Fällung mit Silberlösung ist übrigens wohl nicht durchaus erforderlich: man kann auch direct, ohne zu filtriren, Silberlösung zusetzen; das weitere Verfahren ist so, wie beschrieben.

c) Methode von Fokker[1]), modificirt von E. Salkowski[2]). Sie beruht auf der Schwerlöslichkeit des harnsauren Ammon. Man verfährt folgendermassen:

200 Cub.-Ctm. Harn werden mit kohlensaurem Natron stark alkalisch gemacht (etwa 10 Cub.-Ctm. der concentrirten Lösung), nach 1 Stunde 20 Cub.-Ctm. concentrirte Salmiaklösung hinzugesetzt, 48 Stunden bei kühler Temperatur stehen gelassen, durch ein gewogenes Filter filtrirt und 2 bis 3mal gewaschen; alsdann wird das Filter voll verdünnter Salzsäure gegossen (1 Th. officineller S. auf 10 Th. Wasser) und das Filtrat aufgefangen. Das Aufgiessen von Salzsäure wird noch mehrmals wiederholt, bis, wie der Augenschein leicht lehrt, alles harnsaure Ammoniak in Harnsäure übergegangen ist. Das Filtrat bleibt etwa 6 Stunden stehen, die nach dieser Zeit ausgeschiedene Harnsäure wird auf dasselbe Filter gebracht. Man wäscht zweimal mit Wasser, dann mit Alkohol bis zum Verschwinden der sauren Reaction, trocknet bei 110°. Zu der erhaltenen Zahl addirt man 0,030 hinzu. Handelt es sich um sehr dünne Harne, so wird man gut thun, sie bis zum spec. Gewicht 1017 bis 1020 einzudampfen. Ob auch bei dieser Methode ähnliche Ausnahmen vorkommen, wie bei der Salzsäurefällung, ist nicht bekannt.

Zur Bestimmung der Harnsäure in Säugethierharnen bedient man sich zweckmässig der Silbermethode: aus Hundeharn fällt Salzsäure oft überwiegend Kynurensäure und Schwefel. In Hühnerexcrementen bestimmte Knieriem[3]) die Harnsäure auf folgendem Wege: Eine genau abgewogene Menge des auf dem Wasserbad einige Zeit getrockneten Kothes (etwa zwischen 5 und 7 Grm.) wird in einem Becherglas einige Zeit in der Wärme mit Aether-Alkohol behandelt, um Harnstoff, Gallensäuren, Farbstoff und Fett zu entfernen, filtrirt, mit Alkohol nachgewaschen, bis dieser farblos abläuft. Der Rückstand mit 1,8 pCtiger Natronlauge gekocht, durch Leinwand filtrirt, auf 100 Cub.-Ctm. gebracht, durch Papier filtrirt, 25 Cub.-Ctm. vom Filtrat abgemessen und mit Salzsäure gefällt.

9. Bildung der Harnsäure im Organismus. Seitdem G. Salomon nachgewiesen hat, dass die der Harnsäure in der elementaren Zusammensetzung und dem chemischen Verhalten sehr nahestehenden

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 10. S. 153.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 68. S. 401.
[3]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 41.

Xanthinkörper (siehe weiter unten) direct aus Fibrin und anderen Eiweisskörpern durch die Magenverdauung, Pankreasverdauung und Einwirkung verdünnter Säuren gebildet werden (nach Kossel aus dem sie begleitendem Nuclein), ist es auch für die Harnsäure nicht undenkbar, dass sie direct aus dem Eiweiss durch einen Fermentvorgang abgespalten wird, resp. dass das Xanthin unter Aufnahme von O zu Harnsäure oxydirt wird. Dafür spricht das häufige Nebeneinandervorkommen der Harnsäure und der Xanthinkörper in verschiedenen Organen, sowie ein merkwürdiger Befund von Bender, welcher Harnsäure im Gesicht, auf dem Magen und der Leber einer längere Zeit begraben gewesenen Leiche fand, jedoch steht dieser Befund ganz vereinzelt da und es ist bisher nicht gelungen, Harnsäure aus Eiweiss auf irgend einem Wege abzuspalten. — Bezüglich der Bildung der Harnsäure aus Spaltungsproducten des Eiweiss durch Synthese liegen für den Säugethierorganismus keinerlei Beobachtungen vor, dagegen für den Organismus der Vögel.

Nach den Untersuchungen von Knieriem[1]) gehen die Amidosäuren im Organismus des Huhns in Harnsäure über. K. hat diesen Uebergang speciell nachgewiesen für die Asparaginsäure, das Glycocoll, Leucin und Asparagin. Dieselben Substanzen, welche für den Säugethierorganismus Vorstufen des Harnstoffs darstellen, sind also für den Organismus des Vogels Vorstufen der Harnsäure. Eine Umwandlung des im Salmiak enthaltenen Ammoniaks in Harnsäure konnte Knieriem beim Eingeben von Salmiak nicht constatiren. Eine Ergänzung erfuhren die Angaben von Knieriem durch eine Reihe anderer Beobachter. Bei Gelegenheit von Untersuchungen über das Verhalten des Taurins machten Cech und E. Salkowski[2]) die auffallende Wahrnehmung, dass Harnstoff im Vogelorganismus fast vollständig verschwindet: von 4 Grm. Harnstoff, einem Huhn in 3 Tagen einverleibt, erschienen nur 0,25 Grm. wieder.

Dieselbe Beobachtung hatten unabhängig davon H. Meyer und M. Jaffe[3]) gemacht und weiterhin festgestellt, dass der Harnstoff in Harnsäure übergeht. Endlich löste W. Schröder[4]) die anscheinend noch bestehende Differenz in dem Verhalten der Ammoniaksalze. Schröder fand nämlich, dass kohlensaures Ammoniak fast vollständig in Harnsäure übergeht, ohne eine mehr als geringfügige Steigerung des Eiweissumsatzes zu bewirken. — Durch alle diese Unterschungen wird es wahrscheinlich, dass die Harnsäure im Organismus der Vögel und Reptilien nicht direct aus dem Eiweiss abgespalten wird, sondern durch Synthese entsteht.

Ueber den Ort, an welchem diese Synthese stattfindet,

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 13. S. 36.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 1461.

[3]) Ebendas. Bd. 10. S. 1930.

[4]) Zeitschr. f. phys. Chem. II. S. 228.

haben Zalesky[1]) und in neuester Zeit W. Schröder[2]) Untersuchungen angestellt. Zalesky fand bei Hühnern und Gänsen, denen die Ureteren unterbunden waren, wie schon Galvani gesehen hatte, die Körpergewebe mit Ausscheidungen von harnsauren Salzen erfüllt: die Harnsäure wird also bei gehinderter Ausscheidung resorbirt und in den Geweben abgelagert. Den Gegenversuch — die Ausschaltung der Nieren — vermochte Zalesky an Vögeln nicht auszuführen. Dagegen gelang es Schröder, Hühner nach Exstirpation der Nieren 5 bis 9¼ Stunde am Leben zu erhalten. In Herz und Lungen solcher Thiere fand Schröder Harnsäure bis zu 0,25 pCt. der frischen Organe — während in den normalen Organen sich überhaupt keine Harnsäure nachweisen liess. Es steht danach fest, dass bei den Vögeln die Nieren nicht mit der specifischen Eigenschaft der Harnsäurebildung begabt sind, dass sich dieselbe vielmehr überall in den Geweben bildet.

Durch Ureterenunterbindung und Nephrotomie an Schlangen war Zalesky zu dem entgegengesetzten Resultat gekommen Indessen hatte schon Kühne[3]) gegen die Beweiskraft dieser Versuche Bedenken erhoben und nach den Versuchen von Schröder ist nicht daran zu zweifeln, dass auch bei diesen Thieren sich die Harnsäure ebensowenig in den Nieren bildet, wie der Harnstoff bei den Säugethieren.

Experimentelle Untersuchungen über den Ort der Harnsäurebildung bei den Säugethieren liegen nicht vor. Durch eine Reihe theils physiologischer, theils pathologischer Gründe hat H. Ranke es wahrscheinlich zu machen gesucht, dass die Milz an der Bildung der Harnsäure in hervorragendem Grade betheiligt ist. Nach Ranke[4]) findet sich die Harnsäure bei allen Krankheiten, die mit Milzschwellung verbunden sind, in vermehrter Menge im Harn, dagegen vermindert im Intermittensanfall und beim Gebrauch von Chinin. Die letztere Beobachtung ist von Kerner bestätigt. Kerner fand an den dem Chiningebrauch folgenden Tagen nicht mehr Harnsäure, wie gewöhnlich. Nach Ranke steigt die Harnsäureausscheidung einige Stunden nach der Mahlzeit zur Zeit der stärkeren Füllung der Milz mit Blut, sinkt schon bei kurzem Fasten.

Bei der leichten Oxydirbarkeit der Harnsäure ist die Frage sehr naheliegend, ob die Harnsäure, die im Organismus entsteht, auch vollständig durch den Harn zur Ausscheidung gelangt oder ob nicht vielmehr ein Theil der entstandenen Harnsäure und zwar unter Bildung von Harnstoff oxydirt wird, die im Harn enthaltene Harnsäure also nur einen der Oxydation entgangenen Rest darstellt oder mit anderen Worten: ob die Harnsäure eine Vorstufe des Harnstoffs ist. Das Verhalten von Harnsäure, die mit der Nahrung eingeführt ist, im Organismus des Säugethiers spricht für diese Annahme. Nach

[1]) Zalesky: Untersuchungen über den urämischen Process. Tübingen 1866.

[2]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. Suppl. f. 1880. S. 115.

[3]) Lehrb. der physiol. Chem. S. 496.

[4]) H. Ranke, Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure Habilitationsschrift. München 1858.

den Versuchen von Wöhler und Frerichs[1]), Stockvis, Neubauer[2]) und Zabelin[3]) ist nicht daran zu zweifeln, dass Harnsäure, die mit der Nahrung eingeführt wird, im Körper z. Th. in Harnstoff übergeht: ob überhaupt ein Theil der eingeführten Harnsäure als solche im Urin erscheint, steht noch dahin.

Eine weitere Stütze dieser Anschauung würde darin liegen, wenn der Harn noch andere nachweisliche Oxydationsproducte der Harnsäure enthielte. Als solche sind Oxalsäure, Oxalursäure und Allantoin zu betrachten. Die Angaben über das Verhalten der Oxalsäure nach Zuführung von Harnsäure lauten verschieden. Die älteren Angaben hierüber von Wöhler und Frerichs können nach Fürbringer[4]) nicht als entscheidend betrachtet werden, da keine genaue quantitative Bestimmungen vorliegen und auch die Ergebnisse, zu denen Neubauer gelangte, sind eher als negativ zu bezeichnen. Fürbringer selbst fand unter 8 Fällen von Harnsäurezufuhr beim Menschen 3 Mal eine Zunahme der Oxalsäure im Harn (übrigens auch nur in geringer Menge). Die Oxalsäure ist andererseits ein so allgemeines Oxydationsproduct, dass aus ihrem Vorkommen im Harn der Rückschluss, dass sie aus der Harnsäure stamme, nicht gemacht werden kann. Weit beweisender ist in dieser Hinsicht die Oxalursäure, die von Schunk[5]) im normalen menschlichen Harn gefunden, von Neubauer[6]) bestätigt ist; dass diese Säure aus der Harnsäure stammt, kann kaum bezweifelt werden. Ob die Oxalursäure bei Harnsäurefütterung in vermehrter Menge ausgeschieden wird, darüber liegen Versuche noch nicht vor.

Was endlich das Allantoin betrifft, so ist dasselbe von E. Salkowski[7]) nach Harnsäurefütterung beim Hund mit Bestimmtheit nachgewiesen, kleine, indessen nicht ganz unerhebliche Mengen (bis etwa 0.3 Grm. pro Tag) kommen auch normaler Weise mitunter im Hundeharn vor [Meissner[8]), E. Salkowski[9])]. Als normalen Bestandtheil des menschlichen Harns kann man dasselbe bisher nicht betrachten. Doch besitzen wir noch keine ganz genügenden Methoden zum Nachweis des Allantoins, können also negativen Resultaten nur einen beschränkten Werth beilegen.

Alles in Allem ist es in hohem Grade wahrscheinlich, dass ein Theil der im Organismus gebildeten Harnsäure zu Harnstoff oxydirt wird.

---

1) Annal. der Chem. u. Pharm. Bd. 65. S. 335.

2) Annal. der Chem. u. Pharm. Bd. 99. S. 206.

3) Annal. der Chem. u. Pharm. Suppl. II. S. 326.

4) Zur Oxalsäure-Ausscheidung aus dem Harn. Acad. Habilitationssch. Leipzig 1876.

5) Proceedings of the Royal Soc. Bd. 16. S. 140.

6) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 7. S. 225.

7) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 9. S. 719.

8) Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. Bd. 24. S. 104. Bd. 31. S. 297.

9) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 500.

10) Grösse der Harnsäureausscheidung. Die Menge der in 24 Stunden von einem gesunden kräftigen Manne ausgeschiedenen Harnsäure beträgt etwa 0,4 bis 0,8 Grm. bei einer Harnstoffausscheidung zwischen 25 und 40 Grm. Reichliche Fleischnahrung wirkt auf vermehrte Ausscheidung hin, vegetabilische Nahrung auf Abnahme der Harnsäure. Das Verhältniss zwischen Harnsäure und Harnstoff beträgt etwa 1 : 60 bis 1 : 50. Bei Neugeborenen scheint die Harnsäuremenge grösser zu sein (Martin, C. Ruge, R. Biedermann[1]). Bei starker körperlicher Anstrengung steigt nach Ranke die Harnsäureausscheidung, sie sinkt dagegen beim Gebrauch grosser Dosen Chinin und kohlensauren Natrons (Seegen). Nach Eckart vermindert sich auch die Harnsäure bei Inhalationen von Sauerstoff.

In vermehrter Menge, namentlich im Verhältniss zum Harnstoff wird die Harnsäure ausgeschieden: bei Leukämie, bei acuten fieberhaften Krankheiten, besonders Pneumonie, bei dyspnoetischen Zuständen; in verminderter Menge nach dem Gebrauch von Chinin, bei der Gicht und mitunter beim Diabetes mellitus. Doch kommt in diesem Harn ein Sediment von Harnsäure besonders häufig vor, das bei der Bestimmung nicht immer berücksichtigt sein mag.

§ 10. Xanthinkörper.

Hypoxanthin = Sarkin $C_5H_4N_4O$.
Xanthin $C_5H_4N_4O_2$.
(Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$).
Guanin $C_5H_5N_5O$.

1. Chemisches Verhalten. Die Xanthinkörper stehen einander offenbar sehr nahe, es gelingt auch, einzelne aus einander abzuleiten. So erhält man aus Guanin beim Behandeln mit Salpetersäure ein Nitroproduct und aus diesem durch reducirende Mittel Xanthin. Aus Harnsäure entsteht durch Natriumamalgam nach Strecker Xanthin und Hypoxanthin. Auch das chemische Verhalten dieser Körper mit Ausschluss der Harnsäure zeigt viel Aehnlichkeit. Die gemeinsamen Charactere sind folgende:

1) In freiem Zustande sind die Xanthinkörper sämmtlich weisse Pulver, unter dem Mikroskop krystallinisch, unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether.

2) Sie lösen sich in Säuren: Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und bilden damit gut krystallisirende Salze.

3) Sie verbinden sich andererseits ebenso mit Basen, lösen sich in Aetzalkalien auf und auch diese Verbindungen können unter Umständen krystallisirt erhalten werden. Die Verbindungen mit Metalloxyden entstehen, wenn man die wässrige oder ammoniakalische Lösung mit dem betreffenden Metallsalz versetzt. Besonders geeignet zum Nachweis und zur Isolirung sind die Verbindungen mit Silberoxyd. Dieselben entstehen als flockige gelatinöse Niederschläge, wenn man die Ammoniak enthaltenden Lösungen der Xanthinkörper mit ammoniakalischer Silberlösung ver-

[1]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 8. S. 1184.

setzt. Diese Fällungen werden durch Gegenwart von Leim verhindert, resp. das Ausfallen verzögert (E. Salkowski[1]). Die Verbindung des Hypoxanthins hat die Formel $C_5H_4N_4O.Ag_2O$, die des Xanthin und Guanin sind analog zusammengesetzt.

4) Alle Xanthinkörper bilden gut krystallisirende, in Wasser unlösliche Verbindungen mit salpetersaurem Silberoxyd; die des Hypoxanthins hat die Formel $C_5H_4N_4O.AgNO_3$, die anderen sind analog zusammengesetzt. Man erhält sie durch Auflösen der unter 3) angegebenen Silberverbindung in Salpetersäure. Die Verbindungen des Hypoxanthin und des Guanins sind durch ihre Schwerlöslichkeit ausgezeichnet: löst man die Silberverbindungen in heisser Salpetersäure von 1.1 spec. Gewicht, so scheiden sich beim Erkalten die Verbindungen des Hypoxanthin und Guanin aus, die des Xanthin bleibt in Lösung: aus dem Filtrat fällt Ammoniak Xanthinsilberoxyd $C_5H_4N_4O_2.Ag_2O$. Die Verbindung des Hypoxanthins mit salpetersaurem Silber bildet mikroskopische, meistens büschelförmig gruppirte, gerade Nadeln, die des Guanins haarförmige, meistens geschwungene und durcheinander gewirrte Nadeln.

5) Die Xanthinkörper geben alle eine der Murexidprobe ähnliche Reaction mit rauchender Salpetersäure und Kali: die sog. „Xanthinreaction“. Zur Anstellung dieser Reaction löst man eine Probe der Substanz in rauchender Salpetersäure auf einem Tiegeldeckel, verdampft vorsichtig zur Trockne, es bleibt ein citronengelber Rückstand. Setzt man nach dem Abkühlen Natronlauge oder Kalilauge hinzu, so entsteht eine intensiv rothe Färbung, welche beim Erwärmen nicht so schnell verschwindet, wie die Harnsäurereaction. Die Reaction gelingt am besten mit dem Guanin, dann mit Xanthin, am wenigsten leicht mit Hypoxanthin. Beim Abdampfen mit reiner Salpetersäure (Acid. nitric. pur. der Ph.G.) auf dem Wasserbad giebt das Hypoxanthin keine Reaction, auch nicht einmal Gelbfärbung (E. Salkowski). Dieses Verhalten kann zur Unterscheidung des Hypoxanthins von den beiden anderen Xanthinkörpern benutzt werden.

Zur Trennung der Xanthinkörper von der Harnsäure dient die Schwerlöslichkeit derselben in verdünnter Säure und in Ammoniak.

Zur Characterisirung der einzelnen Xanthinkörper und zur Unterscheidung derselben von einander kann ausser dem bereits unter 4) und 5) angeführten Folgendes dienen.

1) Hypoxanthin und Xanthin sind in Ammoniak leicht löslich, Guanin unlöslich.

2) Mit einer kaltgesättigten wässrigen Lösung von Pikrinsäure geben die sauren Lösungen des Guanins einen orangerothen krystallinischen Niederschlag. Die entsprechenden Verbindungen des Xanthin und Sarkin sind leicht löslich und schwach gefärbt. Ebenso verhält sich chromsaures Kali und Ferridcyankalium (Capranica[2]).

3) Erwärmt man Sarkin mit Chlorwasser und Salpetersäure, so lange bis die Gasentwicklung aufhört, verdampft auf dem Wasserbade zur Trockne und setzt den

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 94.

[2]) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 4. S. 234.

Rückstand unter einer Glocke den Dämpfen von Ammoniak aus, so nimmt er eine rosenrothe Farbe an (Weidel[1]).

4) Mischt man in einem Uhrglas etwas Natronlauge und Chlorkalk und bringt in die Mischung ein Körnchen Xanthin ein, so entsteht um dasselbe ein dunkelgrüner, bald bräunlich werdender Hof, der allmälig verschwindet (Hoppe-Seyler).

2. *Vorkommen.* Die Xanthinkörper kommen in kleinen Mengen sehr verbreitet in den drüsigen Organen vor, das Hypoxanthin hauptsächlich im Fleisch (hier von Strecker entdeckt und Sarkin genannt), das Guanin im Pankreas und pathologisch in Muskeln, Bändern, Gelenken, bei der sog. Guaningicht der Schweine (Virchow). Nur aus Guanin besteht das Secret der Nieren resp. des Bojanusschen Organs der Spinnen. Ziemlich reichlich findet sich Guanin im Guano. Der Guaningehalt desselben stammt wahrscheinlich aus den Excrementen des Fischreihers (Herter[2]) und diese wiederum erhalten ihren Gehalt an Guanin aus den Schuppen verschiedener Fische, die Guaninkalk als irisirende Krystalle enthalten (C. Voit). Das Hypoxanthin findet sich nach Salomon in kleiner Menge im menschlichen Leichenblut; in Blut und Organen Leukämischer anscheinend in vermehrter Menge (Scherer[3]), E. Salkowski[4]).

Was das Vorkommen im Harn betrifft, so ist das Xanthin von Neubauer[5]) als normaler Harnbestandtheil erkannt, allein nur in sehr geringer Menge: aus 300 Liter Harn erhielt Neubauer etwa 1 Grm. reines Xanthin. Anscheinend in vermehrter Menge ist es im Harn enthalten bei Leukämie (Mosler). Ausserdem kommt es, allerdings sehr selten, in Form von Harnsteinen vor, den einzigen Bestandtheil derselben bildend. Einen dem Hypoxanthin ausserordentlich nahestehenden Körper fand E. Salkowski (l. c. S. 196) im leukämischen, dann auch in normalem Harn. G. Salomon[6]) konnte diesen Befund bestätigen.

3. *Nachweis der Xanthinkörper im Harn.*

a) Verfahren von Neubauer. Der Harn wird durch Zusatz von Barytmischung von Phosphorsäure und Schwefelsäure befreit, das Filtrat zur Syrupdicke eingedampft, von auskrystallisirten Salzen abgegossen, durch Wasserzusatz auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumen gebracht, dann mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, filtrirt und mit Silberlösung gefällt, der bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction ausgewaschene Niederschlag wird noch feucht in möglichst wenig Salpetersäure von 1,1 Grm. spec. Gewicht kochend gelöst, von

[1]) Annal. der Chem. Bd 158. S. 365.
[2]) Tübing. med chem Untersuch S. 584.
[3]) Verhandl. d. Würzburg. phys.-med. Ges. Bd. 2. S. 322.
[4]) Virchow's Arch. Bd. 50. S. 174 und Bd. 52. S. 58.
[5]) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd 7. S. 225.
[6]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1876. S. 764.

etwa ausgeschiedenem Chlorsilber abfiltrirt. Aus dem Filtrat scheidet sich allmälig bei längerem Stehen salpetersaures Xanthinsilber aus, das durch Digeriren mit ammoniakalischer Silberlösung in Xanthinsilber übergeführt wird.

Dieses wird alsdann in Wasser suspendirt, nach Zusatz von Salzsäure zum Kochen erhitzt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Das immer noch gelbgefärbte Filtrat entfärbt sich durch Behandeln mit etwas gut ausgezogener Thierkohle vollständig und setzt nach der Concentration das salzsaure Xanthin in kleinen harten Krystallen ab. Durch wiederholtes Abdampfen des salzsauren Xanthin mit Ammon und schliessliche Entfernung des gebildeten Salmiak durch Auswaschen mit kaltem Wasser erhält man das Xanthin rein.

b) Verfahren von E. Salkowski[1]). Der Harn wird direct mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, von den Phosphaten abfiltrirt, das Filtrat mit ammoniakalischer Silberlösung völlig gefällt, der Niederschlag, der aus den Silberverbindungen der Xanthinkörper und der Harnsäure besteht, bis zum Verschwinden der Chlorreaction gewaschen, dann in Wasser suspendirt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt, die Flüssigkeit sammt dem Schwefelsilber erhitzt, filtrirt und zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 30) in der Wärme ausgezogen, nach dem Erkalten filtrirt und mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei häufig noch etwas harnsaures Ammon ausfällt, das Filtrat enthält die Xanthinkörper.

Es wird nochmals mit Silberlösung gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, ausgewaschen und in Salpetersäure von 1,1 spec. Gewicht heiss gelöst, von etwaigem Chlorsilber abfiltrirt. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich ein meistens amorpher Niederschlag aus, während das Xanthin in Lösung bleibt (man erhält dasselbe durch Versetzen des Filtrates mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaction, Abfiltriren des Niederschlags und Zersetzen durch Schwefelwasserstoff). Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, heiss filtrirt, unter Zusatz von Ammoniak zur Trockne gedampft, der gelbliche Rückstand mit heissem Wasser behandelt. Die Lösung, kochend heiss filtrirt, trübt sich beim Erkalten unter Abscheidung makroskopischer feiner, fast weisser Nadeln, die nach dem Trocknen eine zusammenhängende, seidenglänzende Masse bilden, ähnlich dem Tyrosin. In den Reactionen gleicht dieser Xanthinkörper dem Hypoxanthin, unterscheidet sich von ihm durch die grosse Differenz der Löslichkeit in heissem und kaltem Wasser und die Ausscheidung in makroskopischen Krystallnadeln.

Der Nachweis der Xanthinkörper in serösen Flüssigkeiten, Gewebsauszügen etc. ist nach Entfernung des Eiweiss auf demselben Wege zu führen. Da diejenigen Substanzen, welche die Ausfällung der Xanthinkörper verhindern, durch Salpetersäure zerstört werden, so kann man die betreffende Lösung vor dem Zusatz von Silberlösung einige Zeit mit verdünnter Salpetersäure erwärmen. Eine quantitative Bestimmung ist bisher nur für das Hypoxanthin möglich.

[1]) Virchow's Arch. Bd. 50. S. 193.

Sie gründet sich auf die grosse Schwerlöslichkeit des salpetersauren Hypoxanthinsilber in Salpetersäure von 1,1 Grm. spec. Gewichts. Das ausgeschiedene salpetersaure Hypoxanthinsilber wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Zur Berechnung von Hypoxanthin aus der Verbindung multiplicirt man mit $\frac{136}{306} = 0{,}4444$ (log. $= 0{,}64782 - 1$). — Eine summarische Bestimmung der Xanthinkörper lässt sich in der Weise ausführen, dass man den in der ammoniakalischen Lösung erhaltenen harnsäurefreien Silberniederschlag verascht und das Silber durch Titriren mit Rhodanlösung bestimmt.

4. *Entstehung der Xanthinkörper im Organismus.* Durch eine Reihe sorgfältiger Untersuchungen wies G. Salomon[1]) nach, dass das Hypoxanthin sich constant im Leichenblut findet, im Aderlassblut dagegen fehlt oder doch äusserst selten vorkommt. S. gelangte durch diesen Befund zu der Vorstellung, dass das Hypoxanthin und Xanthin sich durch einen fermentativen Vorgang bildet, im Leben aber fortdauernd oxydirt wird. Auf Grund derselben versuchte S., ob sich Hypoxanthin auch bei bekannten anderen fermentativen Zersetzungen aus dem Eiweiss bildet und es gelang ihm in der That, dasselbe als regelmässiges Product der Pankreasverdauung und Magenverdauung von Fibrin zu finden, ja auch bei der einfachen Einwirkung verdünnter Säuren. Das Hypoxanthin ist bei diesem Vorkommen stets von Xanthin begleitet. Diese Beobachtungen wurden von Chittenden[2]) bestätigt. Auch bei der im keimenden Pflanzensamen stattfindenden Zersetzung des Eiweiss bildet sich, wie Salomon[3]) neuerdings gefunden hat, Hypoxanthin. Dasselbe ist also ein regelmässiges Product der fermentativen Eiweissspaltung.

Kossel[4]) hat neuerdings beobachtet und Löw[5]) bestätigt, dass das Nuclein bei der Spaltung durch Säuren grosse Mengen Hypoxanthin liefert und bezieht auch die Hypoxanthinbildung aus Eiweisskörpern auf das denselben beigemengte Nuclein. Diese Beobachtungen machen das reichlichere Vorkommen von Hypoxanthin im leukämischen Blut verständlich.

Ueber das Schicksal des abgespaltenen Hypoxanthin wissen wir nichts Sicheres, nur soviel scheint durch die Untersuchungen Salomon's festgestellt, dass es im Blut fortdauernd, wahrscheinlich durch Oxydation verschwindet. Die kleinen Mengen von Xanthinkörpern, die man ihm Harn findet, wären danach als Reste anzusehen, welche der Oxydation entgangen sind.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 65. — Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 574.

[2]) Untersuch. des physiol. Inst. zu Heidelberg. Bd. 2. S. 424.

[3]) Arch. f. Anat. und Physiol. Physiol. Abth. 1881. S. 166.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 284; Bd. 4. S. 290; Bd. 5. S. 152 u. 267.

[5]) Pflüger's Arch. Bd. 22. S. 62.

§ 11. Kreatinin $C_4H_7N_3O$.

Mol.-Gew. 113. Stickstoffgehalt 37,26 pCt. Von Liebig[1]) 1847 zuerst bestimmt vom Kreatin unterschieden.

1. Vorkommen. Das Kreatinin ist ein constanter Bestandtheil des 24stündigen, sauer reagirenden Harns von Menschen und Hunden. Auch der Harn des Rindes und Pferdes enthält Kreatinin (Socoloff[2]), Maly[3]), C. Voit[4]). Im Rinderblut fand Voit nachweisbare Mengen Kreatinin, Spuren davon Weyl[5]) in der Milch.

2. Darstellung.

a) Zur Reindarstellung eignet sich am meisten aus Muskelfleisch oder durch Synthese erhaltenes Kreatin. Man dampft 1 Th. Kreatin mit 3 Th. Wasser und 1 Th. Schwefelsäure auf dem Wasserbad völlig ab, kocht den Rückstand zur Entfernung der Schwefelsäure mit reinem kohlensauren Baryt, filtrirt, dampft zur Krystallisation (Liebig).

Man kann übrigens auch eine verdünntere Säure anwenden und etwa eine Stunde am Rückflusskühler kochen, dann direct mit kohlensaurem Baryt; es ist zweckmässig, frisch ausgefällten kohlensauren Baryt anzuwenden, sonst hält es sehr schwer, völlig schwefelsäurefreie Filtrate zu bekommen; leichter gelingt dieses wenn man den Hauptantheil der Schwefelsäure durch Barytwasser entfernt: dabei ist aber Zusatz bis zur alkalischen Reaction zu vermeiden.

b) Darstellung aus Harn.

I. Nach Neubauer. Dieselbe schliesst sich an die von N. angegebene Methode der Darstellung von Xanthinkörpern an (siehe S. 104). Das ammoniakalische Filtrat vom Silberniederschlag wird bis zum Verschwinden des Ammoniaks erhitzt, dann filtrirt und weiter eingedampft bis zum Syrup. Nach dem Erkalten mischt man diesen mit etwa dem gleichen Volumen Alkohol, lässt 24 Stunden stehen, giesst von etwa ausgeschiedenen Salzen ab und mischt mit einer concentrirten alkoholischen Lösung von Chlorzink; nach kurzer Zeit fällt sehr reines, nur schwach gelb gefärbtes Kreatininchlorzink aus, das abfiltrirt, mit wenig Wasser gewaschen und zwischen Papier abgepresst wird. (Beabsichtigt man nicht gleichzeitig Xanthinkörper darzustellen, so erleidet das Verfahren eine leicht ersichtliche Modification: der von Phosphorsäure befreite Harn wird direct eingedampft, von Salzen abgegossen und mit Alkohol vermischt.) Um aus dem Kreatininchlorzink Kreatinin darzustellen, wird die Verbindung in heissem Wasser gelöst und mit frischgefälltem, gut ausgewaschenem Bleioxydhydrat (durch Fällen von salpetersaurem Blei mit Ueberschuss von

---

[1]) Annal. der Chem. u. Pharm. Bd. 62. S. 298 u. 324.

[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 78. S. 243 und Bd. 80. S. 114.

[3]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 159. S. 279.

[4]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 93.

[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 2175.

Ammoniak erhalten), oder basisch kohlensaurem Blei (durch Fällen von Bleinitrat mit Natriumcarbonat dargestellt), ¼ bis ½ Stunde auf freiem Feuer gekocht, wobei sich Chlorblei und Zinkoxyd ausscheidet. Das Filtrat wird durch Kochen mit Thierkohle entfärbt und zur Trockne gedampft. Der Rückstand enthält stets neben Kreatinin auch Kreatin, welches aus dem ersteren bei dem langen Erwärmen mit Bleihydroxyd entstanden ist. Zur Trennung wird derselbe mit starkem Alkohol in der Kälte behandelt, welcher Kreatinin löst, Kreatin zurücklässt.

II. Nach Maly[1]). Menschenharn wird auf ein Viertel eingedampft, nach dem Erkalten von den ausgeschiedenen Salzen abgegossen, mit Bleizucker gefällt und das überschüssige Blei aus dem Filtrat durch kohlensaures Natron oder durch Schwefelwasserstoff entfernt. Das Filtrat wird annähernd neutralisirt und nun mit concentrirter Sublimatlösung gefällt. Dieser Niederschlag ist der Hauptmasse nach eine Verbindung von Kreatinin mit Quecksilberchlorid: er wird in Wasser suspendirt, durch H_2S zerlegt, das Filtrat von Schwefelquecksilber mit Thierkohle entfärbt und abgedampft. Die zurückbleibende Krystallmasse von salzsaurem Kreatinin wird 1 bis 2 Mal aus starkem Alkohol umkrystallisirt, die Salzsäure durch Kochen mit Bleioxydhydrat entfernt.

3. *Eigenschaften:*

1. Das Kreatinin bildet farblose, stark glänzende rhombische Säulen, löst sich leicht in heissem Wasser, in 11 Th. Wasser von 12 bis 20°, ungefähr in 100 Th. kaltem Alkohol, sehr viel leichter in heissem, sehr wenig in Aether. Die wässrige Lösung reagirt nach allgemeiner Angabe stark alkalisch, nach den Beobachtungen des Verf.[2]) ist die Reaction nur schwach alkalisch und die gewöhnliche Angabe auf Vereinigung des Kreatinins mit unorganischen Basen zurückzuführen; ein stark alkalisch reagirendes Kreatinin hinterlässt alkalische Asche.

Das Kreatinin treibt Ammoniak aus den Verbindungen mit Säuren aus und bildet mit Säuren zerfliessliche Salze, ausserdem Verbindungen mit einigen Salzen.

1) Salzsaures Kreatinin $C_4H_7N_3O, HCl$ durch Abdampfen von Kreatinin mit Salzsäure auf dem Wasserbade erhalten, bildet durchsichtige Prismen oder rhombische Tafeln. In Wasser sehr leicht löslich.

2) Salzsaures Kreatininplatinchlorid $(C_4H_7N_3OHCl)_2PtCl_4$ ist gleichfalls leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, krystallisirt in rothen Säulen und Nadeln.

3) Kreatininchlorzink $(C_4H_7N_3O)_2, ZnCl_2$ fällt beim Vermischen gesättigter wässriger oder alkoholischer Lösungen von Kreatinin mit Chlorzink als schweres krystallinisches Pulver aus. Die

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 159. S. 279.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 133.

Ausscheidung erfolgt langsamer, wenn die Lösungen verunreinigt sind; auch sind dann die mikroskopischen Formen andere. Bei reinen Lösungen bildet es büschelförmig gruppirte Nadeln, häufig auch vollständige Rosetten, oft sind die Krystalle auch deutlich prismatisch. Aus alkoholischem Harnextract erhält man es in der Regel in warzigen Aggregaten, die der Wand des Gefässes fest anhaften. Unter dem Mikroskop ist bei hinreichender Vergrösserung indessen stets radiäre Streifung nachweisbar. Das Kreatininchlorzink ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Alkohol. In Lösung von salzsaurem Kreatinin bildet Chlorzink keinen Niederschlag, überhaupt werden Kreatininlösungen bei Gegenwart von Säuren nicht gefällt, wohl aber, wenn man zu der Lösung vorher essigsaures Natron in hinreichender Menge zusetzt.

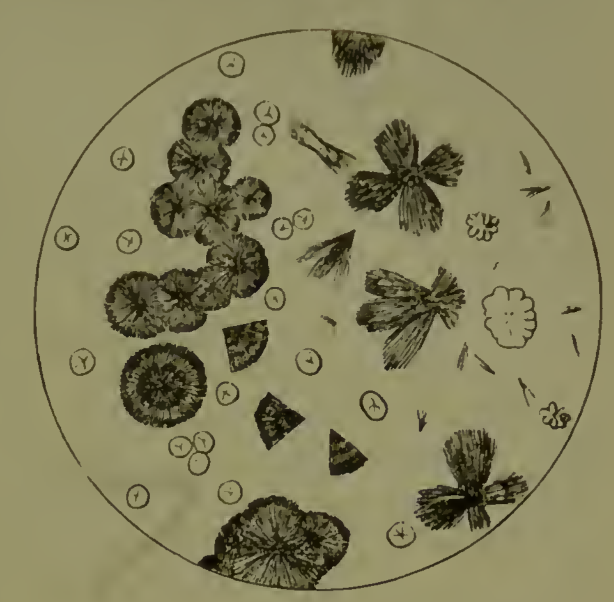


Fig. 11.
Kreatininchlorzink aus Harn.

4) Salpetersaures Quecksilberoxyd bewirkt in verdünnten Lösungen für sich keine Fällung, wohl aber nach Zusatz von kohlensaurem Natron. Der Niederschlag ist krystallinisch und hat die Zusammensetzung $(C_4H_7N_3O)_2Hg(NO_3)_2, HgO$. Quecksilberchlorid giebt einen weissen käsigen Niederschlag. Silbernitrat fällt in concentrirter Lösung krystallinisches $C_4H_7N_3O, AgNO_3$.

Reactionen.

Die wässrige Lösung zeigt ferner folgendes characteristische Verhalten zu einigen Reagentien.

1) Versetzt man eine verdünnte Kreatininlösung mit wenigen Tropfen einer sehr verdünnten, nur eben noch röthlich gefärbten, wässrigen Lösung von Nitroprussidnatrium und fügt dann tropfenweise verdünnte Natronlauge hinzu, so nimmt die Flüssigkeit eine schön rubinrothe Farbe an. Diese Färbung hält sich nur kurze Zeit, bei dünnen Lösungen nur wenige Minuten und macht einer intensiv strohgelben Färbung Platz. Diese elegante und ausserordentlich empfindliche, ohne weitere Vorbereitung auch im Harn anzustellende Reaction rührt von Th. Weyl[1]) her. Sie wird durch gleichzeitige Anwesenheit von Zucker und Eiweiss nicht behindert, wohl aber durch erhöhte Temperatur.

Die gelbgewordene Lösung nimmt beim Erwärmen mit Eisessigsäure grüne Färbung an. Die gelbe Lösung von Natronlauge und Nitroprussidnatrium thut dieses nicht (E. Salkowski).

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 2175.

2) Beim Erwärmen mit Fehling'scher Kupferlösung oder Natronlauge und Kupfersulfat reducirt das Kreatinin Kupferoxyd zu Oxydul, die vorher blaue Flüssigkeit wird gelb, das gebildete Kupferoxydul scheidet sich jedoch nicht aus, sondern bleibt in Lösung.

3) Selbst sehr verdünnte wässrige Lösungen von Kreatinin geben, mit Salzsäure oder Salpetersäure angesäuert, auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure mikrokrystallinische Niederschläge (quadratische Blättchen). Durch Zerlegung des Niederschlags mit Barythydrat erhält man freies Kreatinin (Kerner[1]), Hofmeister[2]).

4. *Zersetzungen des Kreatinins.*

1) Bei längerem Stehen in mit Alkali versetzter Lösung geht das Kreatinin unter Wasseraufnahme in Kreatin über.

2) Beim Erhitzen mit Aetzbaryt spaltet sich das Kreatinin unter Wasseraufnahme in Methylhydantoin und Ammoniak.

$$C_3H_7N_3O + H_2O = \begin{array}{l} CH_2\,N(CH_3).\,CONH \\ | \\ CO \end{array} + NH_3$$

3) Beim Kochen mit Quecksilberoxyd (oder übermangansaurem Kali) wird das Kreatinin unter Reduction des Quecksilberoxyd zu Oxalsäure und Methyluramin oxydirt.

Chemische Constitution. Das Kreatinin ist ein Derivat des Guanidin

$$C\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH_2 \end{cases}.$$

Durch Ersetzung der einen NH_2-Gruppe durch Glycocoll entsteht die Guanidinacetylsäure oder Glycocyamin

$$C\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH\,.\,CH_2 - COOH. \end{cases}$$

Aus diesem durch Abgabe von Wasser Glycocyamidin

$$C\begin{cases} NH - \\ NH \\ NH - CH_2 - CO \end{cases}$$

Das Kreatinin ist das Methylderivat des Glycocyamidins:

$$C\begin{cases} NH - \\ NH \\ N(CH_3) - CH_2 - CO. \end{cases}$$

5. *Nachweis im Harn.* Zum Nachweis im Harn ist keine Reaction besser geeignet, wie die Weyl'sche. Einige Cub.-Ctm. Harn reichen hierzu aus. Bleibt sie aus, so ist der Harn mit verdünnter

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 2. S. 226.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 67.

Schwefelsäure zu kochen und auf's Neue zu prüfen. Tritt sie nunmehr ein, so enthält der Harn Kreatin.

Auch die Fällung mit Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure ist ein zweckmässiges Verfahren. Man wäscht den durch Phosphorwolframsäure im Harn direct entstandenen Niederschlag mit stark verdünnter Schwefelsäure bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction, erhitzt mit Barytwasser, filtrirt, entfernt überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure und versetzt die event. eingeengte Flüssigkeit mit Chlorzink (Hofmeister).

6. *Quantitative Bestimmung des Kreatinins* nach Neubauer[1]). Dieselbe gründet sich auf die grosse Schwerlöslichkeit des Kreatinin-Chlorzink in Alkohol. 1 Th. löst sich in 9217 Th. Alkohol von 98 pCt. und 5734 Th. Alkohol von 87 pCt.

250 Cub.-Ctm. Harn versetzt man zur Ausfällung der Phosphorsäure mit wenig Kalkmilch bis zur alkalischen Reaction, dann mit Chlorcalcium, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Nach 1 bis 2 Stunden filtrirt man (nach meinen Erfahrungen sind 10 Minuten ausreichend), verdunstet Filtrat und Waschwasser im Wasserbad zur Syrupconsistenz und zieht mit 50 Cub.-Ctm. Alkohol von 95 pCt. aus. Die gründlich gemischte Masse bringt man in ein kleines Becherglas, spült mit wenig Alkohol nach und lässt zur völligen Abscheidung alles durch Alkohol Fällbaren 6 bis 8 Stunden möglichst kalt stehen. Das Filtrat wird mit $^1/_2$ Cub.-Ctm. (etwa 10 bis 15 Tropfen) einer alkoholischen Chlorzinklösung versetzt (reines käufliches Chlorzink in 80procent. Alkohol gelöst, bis zum spec. Gewicht 1,2 mit Alkohol verdünnt), stark umgerührt und kaltgestellt. Nach 2 bis 3 Tagen bringt man den Niederschlag auf ein gewogenes Filter, indem man zum Aufbringen des Niederschlages immer wieder Theile des ursprünglichen Filtrates verwendet. Ist der ganze Niederschlag auf dem Filter, so wäscht man mit kleinen Mengen 90procent. Alkohol nach, bis derselbe farblos abläuft und mit Silberlösung versetzt nur noch schwache Opalescenz zeigt, trocknet bei 100° bis zum constanten Gewicht und wägt. 100 Th. Kreatininchlorzink entsprechen 62,42 Th. Kreatinin.

Der so erhaltene Niederschlag besteht nach Neubauer nur zu etwa 94 pCt., bei Hundeharn nach Voit[2]) zu 90 pCt. aus Kreatininchlorzink; da die Fällung jedoch nie vollständig ist, so kann man nach Neubauer diesen Umstand vernachlässigen; das geringe Plus, das man alsdann durch die Rechnung erhält, compensirt ungefähr den durch die Löslichkeit verursachten Fehler. Sehr zu empfehlen ist es, den Niederschlag mikroskopisch zu untersuchen; enthält er irgend merkliche Mengen Kochsalz, das in Würfeln und Octaëdern auftritt, so darf man ihn nicht als Kreatininchlorzink in Rechnung ziehen. Gäthgens[3]) empfiehlt alsdann, den Zinkgehalt zu bestimmen (durch Abdampfen mit Salpetersäure und schliessliches Glühen, Ausziehen des Rückstandes mit Wasser, Waschen, Trocknen, Glühen und

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 119. S. 33.
[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 98.
[3]) Tübing. med. chem. Untersuch. S. 308.

Wägen. Der Rückstand ist Zinkoxyd. Kreatinchlorzink enthält 18,0 pCt. Zink resp. 22,4 Zinkoxyd.

Bemerkungen zur Kreatininbestimmung.

Ein nicht ganz seltenes Vorkommniss ist bei Ausführung dieses Verfahrens, dass die alkoholische Lösung alkalisch reagirt und dann bei Zusatz von Chlorzink einen sehr störenden Niederschlag von Zinkoxyd giebt. Man beseitigt diesen Uebelstand durch schwaches Ansäuern der alkoholischen Lösung vor dem Chlorzinkzusatz mit Essigsäure (nicht Salzsäure). Ferner birgt das lange Erhitzen des alkalischen Harnfiltrates beim Eindampfen eine Fehlerquelle: ein mehr oder weniger beträchtlicher Theil des Kreatins kann dabei leicht in Kreatinin übergehen. Es empfiehlt sich daher, das alkalische Harnfiltrat vor dem Eindampfen mit Salzsäure bis zur schwach sauern Reaction zu versetzen; weiterhin verfährt man wie gewöhnlich. Der alkoholische Auszug wird mit einem Tropfen Natriumcarbonat alkalisch und dann mit Essigsäure wieder sauer gemacht (dieses ist nothwendig, da salzsaures Kreatinin durch Chlorzink nicht gefällt wird).

Die Ausführung des Neubauer'schen Verfahrens geht in der Regel ohne Schwierigkeit, indessen kommt es doch mitunter vor, dass der Kreatininchlorzinkniederschlag sehr gering ausfällt, offenbar ganz ausser Verhältniss zum wirklichen Kreatiningehalt. Dieses ist ganz besonders der Fall bei Hundeharn, wie auch Voit[1]) bemerkt hat. — Dass die Ausfällung des Kreatinin nach dem Neubauer'schen Verfahren keineswegs so vollständig ist, als Neubauer annimmt, lässt sich durch die Weyl'sche Reaction leicht zeigen, wenn man das Alkoholfiltrat vom Kreatininchlorzink eindampft und in Wasser aufnimmt.

Eine besondere Behandlung erfordert der diabetische Harn. Am besten wird nach Winogradoff und Gäthgens der Zucker vorher durch Gährung entfernt. Man versetzt zu dem Zweck den Harn mit Hefe, lässt 24 Stunden bei mässiger Wärme (25 bis 35° C.) stehen und verfährt dann wie gewöhnlich. Gäthgens empfiehlt auch, eine grössere Menge Harn wie gewöhnlich zur Untersuchung zu nehmen, etwa 1000 Cub.-Ctm., Senator[2]) diabetischen Harn — etwa 1/5 der Tagesquantität — nach der Vergährung vor der Fällung mit Kalkmilch und Chlorcalcium auf ca. 300 Cub.-Ctm. einzudampfen.

Eiweisshaltiger Harn ist vor der Verarbeitung von Eiweiss zu befreien. Reagirt der Harn alkalisch, so ist es zweckmässig, ihn mit Schwefelsäure deutlich sauer zu machen und etwa eine halbe Stunde zu kochen (vor der Entfernung der Phosphorsäure) zur Ueberführung etwa vorhandenen Kreatins in Kreatinin. Nach Voit (l. c. S. 115) enthält der Harn von Hunden, wenn man ihn durch Eingeben von essigsaurem Natron alkalisch macht, überwiegend Kreatin an Stelle des Kreatinin.

Das Kreatinin steht in engstem Zusammenhang mit dem Kreatin, sodass diese beiden Körper physiologisch als völlig gleichbedeutend anzusehen sind; es hängt lediglich von der Reaction der Flüssigkeit ab, ob man in ihr Kreatin oder Kreatinin

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 97.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 68. S. 422.

findet. Anhangsweise seien daher hier die wichtigsten chemischen Daten über das Kreatin angegeben, obwohl dasselbe der Norm nach nicht im Harn vorkommt.

Kreatin $C_4H_9N_3O_2 + H_2O$

von Chevreul 1835 in der Fleischbrühe entdeckt, von Liebig 1847 genauer untersucht.

Das Kreatin findet sich hauptsächlich in glatten und quergestreiften Muskeln, zu durchschnittlich 2 p. M. (Neubauer), daneben auch in anderen Geweben, namentlich Gehirn und im Blut, besonders im Rinderblut (Voit).

Eigenschaften. Das Kreatin stellt farblose rhombische Prismen dar, die sich in 74 Th. kaltem, leichter in heissem Wasser lösen, weniger in Alkohol, nicht in Aether. Die wässrige Lösung reagirt neutral. Sehr characteristisch ist für das Kreatin das Verhalten bei vorsichtigem Erhitzen. Es verliert dabei sein Krystallwasser, die glänzenden Krystalle werden undurchsichtig weiss. Das Kreatin wandelt sich in wässriger Lösung sehr leicht in Kreatinin um, theilweise schon beim blossen Abdampfen, vollständig beim Kochen mit Säuren. Beim Kochen mit Quecksilberoxyd geht es unter Reduction desselben zu metallischem Quecksilber in oxalsaures Methyluramin über.

Das Kreatin ist das Methylderivat des Glycocyamin, leitet sich also vom Guanidin ab (siehe oben bei Kreatinin).

$$C\begin{cases} NH_2 \\ =NH \\ N(CH_3)-CH_2C-OOH. \end{cases}$$

Künstlich ist es von Volhard erhalten durch Erhitzen der gemischten wässrigen Lösung von Cyanamid und Sarkosin.

$$CN-NH_2 + \begin{matrix} NH-CH_3 \\ | \\ CH_2COOH \end{matrix} = C\begin{cases} NH_2 \\ =NH \\ N(CH_3)-CH_2-COOH. \end{cases}$$

7. *Physiologische Bedeutung des Kreatinins im Harn.* In den Pflanzen findet sich, soviel wir bis jetzt wissen, kein Kreatin oder Kreatinin (in der nachfolgenden Erörterung ist im Allgemeinen unter Kreatin oder Kreatinin die Gruppe dieser beiden Substanzen zu verstehen); da die Muskeln der Pflanzenfresser ansehnliche Mengen Kreatin enthalten, so ist nicht daran zu zweifeln, dass sich dasselbe im Körper und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach aus Eiweiss bildet. Ueber die Art der Entstehung aus Eiweiss wissen wir nichts; es ist bisher nicht gelungen, Kreatin ausserhalb des Körpers aus Eiweiss darzustellen, wenigstens hat sich die dahin gehende Angabe nicht bestätigt, dagegen hat Lossen[1]) allerdings in neuester Zeit Guanidin bei der Oxydation von Eiweiss mit übermangansaurem Kali erhalten und es ist nicht undenkbar, dass dieses aus einer im Eiweiss präformirten Kreatingruppe stammt.

Beim Fleischfresser stammt ein grosser Theil des im Harn ausgeschiedenen Kreatinin resp. Kreatin sicher aus der Nahrung und zwar

[1]) Liebig's Annal. d. Chem. Bd. 201. S. 369.

dem Fleisch derselben, darum ist bei gleichem Eiweissgehalt der Nahrung, wie Meissner und Voit nachgewiesen haben, der Kreatiningehalt des Harns grösser, wenn dieses Eiweiss in Form von Fleisch, als wenn es in Form von Eiern gegeben wird, weil im Fleisch schon Kreatin präformirt ist. (Bei reichlicher Fleischnahrung enthält übrigens der Harn nach Voit namentlich beim Hunde nicht nur Kreatinin, sondern auch Kreatin).

Nach Voit entstehen beim Menschen aus je 100 Grm. Muskelfleisch, welche der Zersetzung anheimfallen, 0,14 Grm. Kreatin. In einem der von Voit an einem normalen Menschen ausgeführten Versuche betrug z. B. die Stickstoffausscheidung im Harn 17,35 Grm. p. d. Daraus berechnet sich die Menge des im Körper zersetzten Fleisches zu 573 Grm. Die Kreatinmenge (aus dem Kreatinin des Harns berechnet) betrug im Mittel von 2 Tagen 1,36 Grm. Mit der Nahrung aufgenommen waren in 250 Grm. Fleisch 0,574 Grm., also stammte aus dem Körper 0,79 Grm. oder 0,14 auf 100 Grm., das ergiebt auf 100 Grm. Harnstoff 2,15 Grm. Kreatinin vom Körper. Dieser Antheil des Kreatinin, der aus den Geweben selbst stammt, wechselt jedoch nach der Art der Nahrung und ist grösser bei reiner Fleischkost, wie bei gemischter.

Beziehung zur Harnstoffbildung.

Die Zersetzung in Sarkosin und Harnstoff, welche das Kreatin beim Kochen mit Barytwasser erleidet, hat früher zu der Anschauung geführt, dass ein Theil des im Organismus entstandenen Kreatins in Harnstoff übergeht, das Kreatin also eine Vorstufe des Harnstoffs darstellt. Diese Anschauung ist indessen ohne thatsächliche Bgründung. Voit hat vielmehr nachgewiesen, dass das Kreatin den Körper ohne eine Veränderung durchläuft: als derselbe Hunden, welche bei einer bestimmten Ernährung eine bestimmte Kreatinmenge Tag für Tag ausschieden, eine gewogene Menge von Kreatin mit der Nahrung gab, fand sich nahezu alles Kreatin als solches oder als Kreatinin wieder[1]).

Für die Anschauung, dass das Kreatin eine Vorstufe des Harnstoffs sei, hat man auch geltend gemacht, dass der Kreatingehalt der Muskeln bei Thieren, denen die Nieren exstirpirt, vergrössert ist. Dies beweist natürlich nichts für den Uebergang desselben in Harnstoff; das Kreatin muss sich vielmehr naturgemäss ebenso wie alle anderen Harnbestandtheile im Körper anhäufen.

Damit ist nicht ausgeschlossen, dass kleine Mengen Kreatin im Körper zersetzt werden. In der That hat Schiffer[2]) gefunden, dass der Harn von Kaninchen nach dem Eingeben von Kreatin beim Destilliren mit Kalilauge Methylamin giebt, nicht bei Stehenlassen mit Kalkmilch, also wahrscheinlich Methylharnstoff enthält. Auch die kleinen Mengen Methylamin, welche der Hundeharn enthält, stammen wahrscheinlich vom Kreatin ab. Diese an Umfang sehr geringfügige Zersetzung ist aber bezüglich der Bildung von Harnstoff ohne Belang.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 112.

[2]) Physiol. u. Chem. Bd. 4. S. 237.

8. Ueber die *Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Kreatinins* lassen sich, wie aus der vorstehenden Erörterung über die physiologische Bedeutung desselben hervorgeht, keine allgemein gültigen Angaben machen. Sie geht im Allgemeinen parallel der Harnstoffausscheidung und wird besonders gesteigert durch Fleischnahrung. Voit fand bei einem Manne mit reichlicher Ernährung bei ca. 35 Grm. Harnstoff 0,959 resp. 1,102 Grm. Kreatinin. Die Angaben anderer Autoren sind durchschnittlich niedriger. Nach Neubauer schwankt die Kreatininmenge zwischen 0,6 und 1,3 Grm. K. B. Hofmann[1]) fand an sich selbst eine tägliche Ausscheidung von 0,52 bis 0,81 Grm., im Mittel 0,681 Grm.; bei anderen Gesunden im Durchschnitt 0,99 Grm. Der Harn von Säuglingen enthält kein Kreatinin, der Harn eines mit Fleisch und Fleischbrühe ernährten 8monatlichen Kindes 0,378 Grm. Ein Knabe von 10 bis 12 Jahren entleerte durchschnittlich täglich 0,387 Grm.

Die pathologische Kreatininausscheidung folgt gleichfalls im Allgemeinen der Harnstoffausscheidung. Besonders bemerkenswerth sind die Angaben über die progressive Muskelatrophie und Diabetes mellitus. Bei der ersteren ist eine Abnahme constatirt von M. Rosenthal und E. Ludwig. In der 24stündigen Harnmenge von 1900 Cub.-Ctm. fand Ludwig nur 0,081 Grm. Die Angaben über Diabetes sind sehr schwankend. Stopczanki und Winogradoff fanden beim Diabetes mellitus die Kreatininausscheidung sehr vermindert. Zu dem gleichen Resultat gelangte auch Gäthgens[2]). Der von ihm beobachtete Kranke schied während der fieberfreien Zeit im Mittel täglich 0.168 Grm. Kreatin neben 38,56 Grm. Harnstoff aus (Verhältniss 1 : 230), im fieberhaften Zustand 0,409 Kreatin und 42,01 Harnstoff = 1 : 103. Senator[3]) fand im Maximum 1,860 Grm., im Minimum 0.231 Grm. Kreatin. Beim Diabetes insipidus ergaben Senator 11 Bestimmungen im Mittel 0,78 Grm. pro Tag, das Verhältniss von Kreatin : Harnstoff stellte sich wie 1 : 65.

Eine besondere pathognostische Bedeutung kommt dem Fehlen resp. den Mengenverhältnissen des Kreatinins, soviel wir bis jetzt wissen, nicht zu.

§ 12. Oxalsäure. Acidum oxalicum $C_2H_2O_4 + 2H_2O$.

Mol. Gew. $90 + 36 = 126$.

1. Vorkommen. Oxalsäure findet sich in normalem Harn in wechselnder, immer aber nur sehr geringer, oft verschwindend kleiner Menge. Der Harn ist das einzige Secret, in dem bisher Oxalsäure als normaler Bestandtheil nachgewiesen ist. Nicht selten findet man in-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 43. S. 358.
[2]) Tübing. med. chem. Untersuch. S. 301.
[3]) Virchow's Arch. Bd. 68. S. 422.

dessen auch vereinzelte Krystalle von oxalsaurem Kalk bei der mikroskopischen Untersuchung des Dickdarminhaltes. Pathologisch kommt oxalsaurer Kalk als Hauptbestandtheil oder selbst einziger Bestandtheil von Blasensteinen vor; sehr selten sind Concremente von oxalsaurem Kalk in der Gallenblase.

2. *Darstellung.* Aus Harn lässt sich Oxalsäure in irgend erheblicher Menge nicht darstellen, die Oxalsäure des Harns wurde früher aus Zucker durch Oxydation mit Salpetersäure dargestellt (daher im gewöhnlichen Leben mitunter „Zuckersäure“ genannt), jetzt in der Regel aus Cellulose (Sägespähne) durch Schmelzen mit einem Gemenge von Natron und Kalihydrat bei 200 bis 220°.

3. *Eigenschaften.* Die Oxalsäure krystallisirt mit 2 Mol. Wasser in durchsichtigen monoklinischen Prismen, welche in trockner Luft oberflächlich verwittern. Sie löst sich in 9 Th. Wasser von mittlerer Temperatur, ziemlich reichlich in Alkohol. Vom Krystallwasser befreite Oxalsäure sublimirt bei vorsichtigem Erhitzen auf 150° unzersetzt. Beim raschen Erhitzen zerfällt sie dagegen in Ameisensäure und Kohlensäure.

$$\underset{\text{Oxalsäure}}{C_2H_2O_4} = \underset{\text{Ameisensäure}}{CH_2O_2} + \underset{\text{Kohlensäure}}{CO_2}.$$

Mit concentrirter Schwefelsäure erhitzt zerfällt sie in Kohlensäure, Kohlenoxyd und Wasser.

$$C_2H_2O_4 = CO_2 + CO + H_2O.$$

4. *Verbindungen.* Von den Salzen der Oxalsäure sind die Alkalisalze im Wasser mehr oder weniger leicht löslich, alle anderen schwerlöslich oder unlöslich. Von besonderem physiologischen Interesse ist das Calciumsalz. Dasselbe entsteht als unlöslicher Niederschlag beim Vermischen der Lösungen von Oxalsäure oder oxalsaurem Alkali mit löslichen Kalksalzen. Bei schneller Ausscheidung ist es völlig amorph oder bildet sogenannte Dumbbels, bei langsamer Ausscheidung regelmässige quadratische Octaëder, von der Formel $C_2CaO_4 + 3H_2O$ (vgl. Fig. 2 auf S. 2), die bei der mikroskopischen Untersuchung je nach der Stellung, die sie gerade einnehmen, ein etwas wechselndes Ansehen haben. Häufig sind sie so gelagert, dass ihre Hauptaxe senkrecht zur Fläche des Objectträgers steht: es entstehen so die sog. Briefcouvertformen. Bei seitlicher Ansicht erkennt man mehr oder weniger deutlich Octaëder. Diese regelmässig krystallisirte Form zeigt der oxalsaure Kalk stets, wenn er als spontanes Sediment im Harn auftritt; künstlich erhält man dieselbe Form aus Harn oft beim Abstumpfen der sauren Reaction mit Ammoniak oder beim Ueberschichten von Harn mit dünnen Lösungen von oxalsaurem Ammon.

Der oxalsaure Kalk ist unlöslich in Essigsäure, ziemlich leicht löslich in Salzsäure und geht bei gelindem Glühen in kohlensauren

Kalk, bei heftigem in Aetzkalk über. Da der Harn stets Kalksalze enthält, so muss man annehmen, dass die Oxalsäure im Harn als oxalsaurer Kalk vorhanden ist. Derselbe ist im Harn gelöst durch seine saure Reaction, also hauptsächlich durch das saure phosphorsaure Natron. In der That ist saures phosphorsaures Natron im Stande, oxalsauren Kalk in Lösung zu halten, wenn man zu seiner Lösung verdünnte Lösung von Chlorcalium und oxalsaurem Ammon tropfenweise hinzusetzt. Diese Lösung bleibt auch bei längerem Stehen klar, neutralisirt man sie aber vorsichtig durch sehr verdünnte Natronlauge, so scheiden sich allmälig Krystalle von oxalsaurem Kalk aus. Dem entspricht auch die Ausscheidung des oxalsauren Kalks aus Harn beim Zufügen von Ammoniak und das häufige Vorkommen in Sedimentform bei schwach alkalischem Harn.

5. *Der Nachweis der Oxalsäure* im Harn ist häufig schon durch die mikroskopische Untersuchung des bei ruhigem Stehen sich absetzenden event. auf dem Filter gesammelten Sedimentes zu führen. Die characteristische Form der Krystalle, ihre Unlöslichkeit in Essigsäure, Löslichkeit in Salzsäure schützt vollständig vor Verwechslung mit anderen Substanzen. Wo sich der oxalsaure Kalk nicht spontan abgeschieden hat, kann man versuchen, die Ausscheidung durch vorsichtiges Neutralisiren mit Ammoniak oder Natron herbeizuführen. Gelingt dieses nicht, so muss man ein etwas umständlicheres Verfahren zur Darstellung des oxalsauren Kalks einschlagen, das zweckmässig mit der quantitativen Bestimmung verbunden wird.

6. *Quantitative Bestimmung der Oxalsäure im Harn.* Die verschiedenen hierzu angegebenen Methoden beruhen alle auf der Ausscheidung des oxalsauren Kalks, Ueberführung in Aetzkalk durch Glühen und Wägung desselben.

1) Methode von Neubauer[1]). Man versetzt den Harn (400 bis 600 Cub.-Ctm.) mit Chlorcalciumlösung, übersättigt mit Ammon (der Zusatz von Chlorcalcium bezweckt die Bindung der Phosphorsäure an Kalk, also die Beseitigung des sauren phosphorsauren Natron, welches lösend auf den oxalsauren Kalk einwirkt) und löst den entstandenen Niederschlag in Essigsäure, wobei man einen Ueberschuss möglichst vermeidet. Nach 24 Stunden bringt man den entstandenen Niederschlag, in welchem Harnsäure selten fehlen wird, auf ein kleines Filter, wäscht mit Wasser und übergiesst ihn darauf mit einigen Tropfen Salzsäure. Etwa vorhandenes Kalkoxalat löst sich auf, die Harnsäure bleibt auf dem Filter zurück. Das Filtrat wird mit sehr verdünntem Ammon in genügendem Ueberschuss überschichtet, nach 24 Stunden hat sich alles vorhandene Kalkoxalat am Boden angesammelt; es wird auf einem kleinen Filter von bekanntem Aschengehalt gesammelt, ausgewaschen, getrocknet und durch starkes Glühen

[1]) Neubauer u. Vogel, Harnanalyse. 7. Aufl. S. 131 u. 252.

im Platintiegel in Aetzkalk übergeführt. Die gefundene Menge Aetzkalk giebt multiplicirt mit 1,6071 die entsprechende Menge Oxalsäure ($C_2H_2O_4$).

Fürbringer, welcher mit der Neubauer'schen Methode ausgedehnte Untersuchungen über die Kalkausscheidung im Harn angestellt hat[1]), empfiehlt mit Rücksicht auf die geringe Menge der Oxalsäure möglichst die ganze 24stündige Harnmenge zur Untersuchung zu nehmen. Fürbringer räth ferner an, den Harn mit etwas alkoholischer Thymollösung zu versetzen, da die sonst leicht eintretende Trübung durch Bacterien die Filtration der grossen Flüssigkeitsmengen durch ein kleines Filter sehr erschwert.

2) Methode von Schultzen[2]). Der Harn wird bis zur schwach alkalischen Reaction mit Ammon versetzt, alsdann mit Chlorcalcium zur vollständigen Ausfällung der Phosphorsäure, sammt dem Niederschlag auf ein geringes Volumen eingedampft, mit starkem Alkohol gefällt, nach 12stündigem Stehen abfiltrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen. Der Filterrückstand wird zur Entfernung der schwefelsauren Alkalien mit Wasser, zur Entfernung des grösseren Theils des phosphorsauren Kalks mit Essigsäure ausgezogen; der alsdann bleibende Rückstand in Salzsäure gelöst (Harnsäure, Epithelien, Schleim etc. bleiben ungelöst), filtrirt, das Filtrat mit Ammon bis zur alkalischen Reaction, dann mit Essigsäure bis zur stark sauern Reaction versetzt, der oxalsaure Kalk auf dem Filter gesammelt, gewaschen und in Aetzkalk übergeführt.

Das Verfahren von Schultzen stimmt, wie man sieht, in wesentlichen Punkten mit dem von Neubauer überein. Die bisher nach dieser Methode ausgeführten Bestimmungen, die in der Literatur vorkommen, sind bedeutend höher, als die nach dem Neubauer'schen Verfahren. Ob dieses Plus auf einer Verunreinigung des oxalsauren Kalks beruht oder auf einer vollständigeren Ausfällung, ist noch zweifelhaft.

3) Methode von Buchheim[3]): Der gesammte filtrirte Harn wird mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, bis auf etwa $^1/_6$ eingedampft, mit Essigsäure stark angesäuert und mit etwas Chlorcalciumlösung versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird nach mehrtägigem Stehen auf einem kleinen Filter gesammelt, zwischen Papier ausgepresst, mit Salzsäure behandelt, wobei er sich bis auf die unlöslich bleibende Harnsäure auflöst. Das Filtrat wird mit NH_3 neutralisirt, dann mit Essigsäure angesäuert. Der ausgeschiedene oxalsaure Kalk wird abfiltrirt etc. Buchheim fand von 1 Grm. Oxalsäure, zu der 24stündigen Harnmenge hinzugesetzt, 0,93 Grm. wieder. Auerbach von 0,1 Grm. 0,044 resp. 0,0522 Grm.

Aus der Menge des mikroskopischen Sediments kann man nur in den seltensten Fällen einen beweisenden Schluss auf die Menge der Oxalsäure machen. Wenn man ein reichliches makroskopisches Se-

[1]) Fürbringer, P., Zur Oxalsäure-Ausscheidung durch den Harn. Acad. Habilitationsschr. Leipzig 1876.

[2]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 719.

[3]) Arch. f. physiol. Heilk. N. F. Bd. 1. S. 122.

diment findet, das nach der mikroskopischen Untersuchung aus oxalsaurem Kalk besteht, kann an der Vermehrung freilich nicht gezweifelt werden, dagegen sind die Schlüsse nur aus der mikroskopischen Untersuchung schon deswegen unsicher, weil es von der Reaction des Harns abhängt, ob oxalsaurer Kalk ausgeschieden ist, und wieviel in Lösung bleibt.

7. *Abstammung der Oxalsäure.* Von eingenommener Oxalsäure fanden Buchheim und Piotrowski 10 bis 14 pCt. im Harn wieder: das Wiedererscheinen mehr oder weniger grosser Mengen derselben wurde auch von Kobert und Küssner[1]) und A. Fränkel[2]) beobachtet. Da nun die Nahrungsmittel kleine Mengen Oxalsäure enthalten (von häufiger genossenen namentlich: Gelbmöhren, Spargel, Spinat, Blumenkohl, rothe Rüben, Sauerampfer, Aepfel, Apfelsinen, Trauben, Tomaten), so kann die Oxalsäure des Harns zum Theil aus dieser Quelle stammen, ein Theil entsteht sicherlich aber im Körper. Auerbach[3]) fand auch in dem Harn von ausschliesslich mit Fleisch und Speck gefütterten Hunde, dem also mit Bestimmtheit keine Oxalsäure in der Nahrung zugeführt ist, Oxalsäure und zwar pro Tag etwa 0,02 Grm.; auch bei völligem Hungern verschwindet die Oxalsäure nicht vollständig. Da eingegebene Oxalsäure zu etwa $^9/_{10}$ im Körper verschwindet, oxydirt wird, so muss man wohl annehmen, dass die im Harn auftretende Oxalsäure nur ein Theil, ein Rest der wirklich entstandenen ist und es fragt sich nun, woraus und auf welchem Wege sich die Oxalsäure im Körper bildet.

Als Product von Spaltungsvorgängen des Eiweiss im Körper ist Oxalsäure bisher nicht nachgewiesen: weder bei der Pepsin- noch bei der Trypsin-Verdauung bildet sich Oxalsäure. Dieselbe entsteht also im Organismus wahrscheinlich durch Oxydation. Aus welchem Material sie entsteht, ob aus den Kohlenhydraten, dem Eiweiss direct oder der Harnsäure, ist noch ganz unentschieden. Für die Entstehung aus Harnsäure spricht allerdings ein Factum. Unter gewissen Bedingungen entsteht bei der Oxydation von Harnsäure ausserhalb des Körpers eine der Oxalsäure nachstehende Säure, die Oxalursäure, welche sich sehr leicht in Oxalsäure und Harnstoff spaltet. Nun ist diese Säure, wenn auch nur in Spuren, von Schunk im normalen Harn gefunden. Es sind dieses also gewissermassen Reste, welche der weiteren Zersetzung im Körper entgangen sind.

Eine weitere Stütze findet die Annahme, dass die normale Oxalsäure aus der Harnsäure hervorgehe, in der Angabe von Wöhler und Frerichs, dass nach Fütterung mit Harnsäure Oxalsäure beim Hund im Harn auftritt, eine Beobachtung, die allerdings Neubauer an Kaninchen nicht bestätigen konnte. Fürbringer beobachtete unter

[1]) Virchow's Arch. Bd. 78. S. 209.

[2]) Zeitschr. f. klin. med. Bd. 2. Heft 3.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 24.

8 Fällen beim Menschen vier Mal keinen Einfluss grosser Quantitäten einverleibter Harnsäure, drei Mal eine Zunahme. Das Maximum an Oxalsäure, das Fürbringer unter diesen Verhältnissen beobachtete war 44 Milligr. pro Tag, während in der Norm nicht über 9 Milligr. ausgeschieden wurden. Als sicher erwiesen kann man die Abstammung der Oxalsäure aus der Harnsäure also nicht ansehen, doch ist sie bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich.

8. *Die 24stündige Menge* der Oxalsäure wechselt nach Fürbringer, vom eben Wahrnehmbaren, bis 20 Milligr. — Natron bicarb., innerlich steigert die Oxalsäureausfuhr nicht, setzt sie mitunter sogar herab. Auch der Genuss von Aqua calcis vermehrt die Ausscheidung nicht. Nach älteren Angaben soll der Genuss moussirender Getränke die Oxalsäureausscheidung steigern, dieselben sind aber der Revision sehr bedürftig.

Ueber die pathologische Oxalsäureausscheidung siehe den 2. Theil.

§ 13. **Oxalursäure** $C_3H_4N_2O_4$.

Moleculargewicht 132.

Die Oxalursäure ist ein Oxydationsproduct der Harnsäure. Sie entsteht sehr leicht aus der Parabansäure, dem Oxalylharnstoff unter Wasseraufnahme.

$$\begin{matrix} CO-NH\diagdown \\ | \qquad\qquad CO \\ CO-NH\diagup \end{matrix} + H_2O = \begin{matrix} CO-NH-CONH_2 \\ | \\ CO-OH \end{matrix}$$

1. Zur *Darstellung* hat man nur nöthig, Parabansäure in wässrigem Ammoniak zu lösen und auf dem Wasserbad einzudampfen; beim Erkalten krystallisirt oxalursaures Ammoniak aus. Man kann auch direct 1 Th. Harnsäure in 8 Th. mässig concentrirter Salpetersäure von 1,25 bis 1,3 spec. Gewicht lösen, die parabansäurehaltige Lösung nach dem Abkühlen mit Ammoniak übersättigen und eindampfen. Versetzt man die concentrirte Lösung des oxalursauren Ammoniak mit Salzsäure, so fällt Oxalursäure aus.

2. *Eigenschaften.* Die Oxalursäure stellt ein weisses krystallinisches, im Wasser schwer lösliches Pulver dar. Die Alkalisalze sind im Wasser leicht löslich. Die Oxalursäure zerfällt sehr leicht beim Erwärmen mit Säuren und Basen, auch bei längerem Kochen der Lösung ohne Säurezusatz unter Wasseraufnahme in Oxalsäure und Harnstoff.

$$\begin{matrix} CO-NH-CO-NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O = \begin{matrix} CO-OH \\ | \\ CO-OH \end{matrix} + CO\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

Sie muss demnach als substituirter Harnstoff angesehen werden: Uramidooxalsäure.

3. *Erkennung.* Zur Auffindung der Oxalursäure dient zweckmässig ihr Verhalten zu Chlorcalcium und Ammoniak. Setzt man zu der Lösung eines neutralen oxalursauren Salzes Chlorcalcium und Ammoniak, so bleibt die Lösung, falls sie nicht zu concentrirt ist, klar; erwärmt man sie alsdann, so trübt sie sich noch vor dem Sieden und es scheidet sich oxalsaurer Kalk aus. Um denselben in gut ausgebildeter mikroskopischer Form zu bekommen, giesst man die darüber stehende Flüssigkeit ab, und löst in Salzsäure, verdünnt. Ueberschichtet man diese Lösung mit Ammon, so scheidet sich allmälig gut ausgebildeter oxalsaurer Kalk aus.

Versetzt man eine Lösung von oxalursaurem Ammon mit neutralem Bleiacetat, so bleibt sie anfangs klar, trübt sich aber in einigen Minuten unter Ausscheidung eines schweren, pulverigen krystallinischen Niederschlags von oxalsaurem Blei.

4. Das *Vorkommen* der Oxalursäure im Harn ist von Schunk[1]) entdeckt. Schunk fand sie in der Kohle, durch welche grössere Mengen von Harn filtrirt waren.

Neubauer empfiehlt folgendes Verfahren: Man füllt eine weite unten ausgezogene Glasröhre von ca. 400 Cub.-Ctm. Inhalt mit feingekörnter Knochenkohle, bedeckt die Kohle mit einem Leinenläppchen, stellt sie senkrecht auf und lässt den Harn auftropfen, sodass in 24 Stunden etwa 16 bis 20 Liter die Kohle passiren. Der entfärbte Harn tropft aus der unteren Oeffnung der Röhre in ein untergestelltes Gefäss. Hört die entfärbende Wirkung der Kohle auf, so wird sie durch neue ersetzt. Die Kohle wird durch Waschen mit Wasser von Phosphaten, Chloriden etc. befreit, dann wiederholt mit Alkohol ausgekocht, so lange dieser noch etwas aufnimmt, der Alkohol abdestillirt, der Rückstand auf dem Wasserbad eingedampft und mit lauem Wasser behandelt, welches u. A. oxalursaures Ammon aufnimmt, fettige Substanz zurücklässt. Die filtrirte wässrige Lösung wird der Dialyse unterworfen. Das Dialysat erstarrt nach hinlänglichem Eindampfen krystallinisch. Die Krystalle werden auf Thonplatten von der Mutterlauge befreit und durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle gereinigt. Aus 100 bis 150 Liter Harn erhielt Neubauer eine zum Nachweis aller characteristischen Eigenschaften hinreichende Menge.

§ 14. Flüchtige fette Säuren der Reihe $C_n H_{2n} O_2$.

Wenn man normalen Harn auf dem Wasserbad eindampft und den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure anrührt, so entwickelt sich ein äusserst penetranter Geruch nach flüchtigen fetten Säuren. Fast allen im Harn erzeugten Niederschlägen haften Spuren dieser Säuren an; wenn man sie abfiltrirt, wäscht, trocknet und mit verdünnten Säuren erwärmt, so erhält man regelmässig Geruch nach Buttersäure oder Propionsäure. Die Natur dieser flüchtigen Fettsäure ist noch nicht bestimmt festgestellt — Verf.[2]) fand bei einer

[1]) Journ. f. pract. Chem. Bd. 100. S. 125.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 2. S. 363.

Untersuchung Propionsäure — man kann mit Bestimmtheit nur sagen, dass sie der Reihe Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure etc. angehören; im Harn der Pflanzenfresser finden sich auch noch höhere Fettsäuren.

Zum Nachweis der fetten Säure wird frischer Harn mit Weinsäure stark angesäuert und direct destillirt. Die gesammelten Destillate werden vereinigt, nach dem Neutralisiren mit Natriumcarbonat eingedampft und mit Schwefelsäure destillirt. Man erhält so eine stark sauer reagirende etwas trübe Flüssigkeit. Die Trübung hängt wohl von höheren fetten Säuren ab. In der Lösung ist Ameisensäure und Essigsäure in der Regel nicht nachweisbar, die Säuren sind also höher, von der Propionsäure an.

Bildung im Organismus. Da von aussen dem Körper zugeführte flüchtige fette Säuren fast vollständig oxydirt werden, so muss man annehmen, dass im Körper verhältnissmässig grosse Mengen flüchtiger fetter Säuren entstehen, aber oxydirt werden, sodass nur ein kleiner Bruchtheil in den Harn übertritt. In der That ist es auch schon lange bekannt, dass die Excremente erhebliche Mengen flüchtiger fetter Säure enthalten, namentlich Essigsäure und Buttersäure, welche als der Resorption im Darmkanal entgangen anzusehen sind. Eine genauere Untersuchung der flüchtigen Säuren ist erst von Brieger[1]) ausgeführt. Brieger fand dieselben aus Essigsäure, Buttersäure und Isobuttersäure bestehend. Was die Quelle dieser Fettsäuren betrifft, so leitete man sie früher von den Kohlenhydraten ab, die in den unteren Abschnitten des Darms eine Gährung erleiden sollen, bei welcher Essigsäure, Milchsäure und Buttersäure gebildet wird. Nencki[2]) hat indessen nachgewiesen, dass bei der Fäulniss des Eiweiss grosse Mengen flüchtiger fetter Säuren entstehen und weiterhin, dass eine derartige Fäulnisszersetzung des Eiweiss in den unteren Abschnitten des Darms einen normalen Vorgang darstellt. Es ist unzweifelhaft, dass die Fettsäuren zum grössten Theil aus dieser Quelle stammen.

Es entstehen also im Darmkanal grosse Quantitäten flüchtiger fetter Säuren, welche zum kleinen Theil mit den Fäces ausgeschieden, zum grösseren resorbirt werden. Der resorbirte Antheil wird fast vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydirt, nur kleine Mengen entgehen der Oxydation und erscheinen im Harn. Die Angaben über das pathologische Vorkommen von Ameisensäure und Essigsäure sind unsicher.

§ 15. Glycerinphosphorsäure $C_3H_9PO_6 = PO \begin{cases} OH \\ OH \\ OC_3H_5(OH)_2 \end{cases}$

Moleculargewicht 172. Phosphorgehalt 18,02 pCt. Von Gobley in Eidotter und Gehirn entdeckt, von Pelouze 1845 künstlich dargestellt.

1. Zur *(künstlichen) Darstellung* löst man Phosphorsäureanhydrid in Glycerin, bis ein Ueberschuss ungelöst bleibt, trägt die Mischung in Wasser ein und neutralisirt mit Barytwasser, wobei sich unlöslicher phosphorsaurer Baryt ausscheidet, glycerinphosphorsaurer Baryt in

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. 1028.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 728.

Lösung geht. Aus dem Filtrat erhält man durch genaue Ausfällung des Baryts mit Schwefelsäure, Abfiltriren und Verdampfen im Vacuum neben Schwefelsäure die Glycerinphosphorsäure.

In Geweben, Organen und thierischen Flüssigkeiten ist Glycerinphosphorsäure wohl nie als solche enthalten, sondern entsteht erst bei der Behandlung durch Spaltung des in den Organen, namentlich im Gehirn, Eiter, Eidotter etc. enthaltenen Lecithin. Dasselbe spaltet sich sehr leicht in Glycerinphosphorsäure, Neurin und Stearinsäure resp. Palmitinsäure und Oelsäure. Die Darstellung der Säure aus thierischen Geweben geht daher stets auf die Spaltung des in ihnen enthaltenen Lecithin aus. Ein zweckmässiges Material bilden Eidotter, aus denen Gobley die Säure zuerst darstellte. Nach Diakonow[1]) schlägt man zweckmässig folgenden Weg ein. Man extrahirt die breiige Dottermasse durch Zusammenschütteln mit Aether, zieht den Rückstand noch mit warmen Alkohol aus, destillirt Aether und Alkohol ab, vereinigt die dabei bleibenden Rückstände und kocht etwa 1 Stunde lang mit Barytwasser. Man fällt den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure, filtrirt von den Barytseifen und dem kohlensauren Baryt ab, dampft ein, fällt mit absolutem Alkohol. Dabei fällt glycerinphosphorsaurer Baryt aus (Neurin geht in Lösung), der durch Waschen mit Alkohol etc. gereinigt, aus Wasser umkrystallisirt wird.

2. *Eigenschaften.* Die Glycerinphosphorsäure ist eine stark saure, in Wasser sehr leicht lösliche syrupöse Flüssigkeit, im festen Zustand noch nicht bekannt; sie zersetzt sich beim Kochen mit verdünnten Säuren und Alkali sehr leicht in Phosphorsäure und Glycerin, ebenso auch bei längerem Eindampfen auf dem Wasserbad etc. Von ihren Salzen ist besonders characteristisch das Kalksalz: es löst sich reichlich in kaltem Wasser, die Lösung trübt sich beim Erhitzen zum Sieden unter Ausscheidung von perlglänzenden Blättchen von krystallisirtem glycerinphosphorsauren Kalk. — Die Lösung der glycerinphosphorsauren Salze wird durch Bleiacetat gefällt. Sowohl das Kalksalz als auch das Barytsalz ist in starkem Alkohol unlöslich.

3. *Nachweis.* Das Vorkommen von Glycerinphosphorsäure ist erst kürzlich von Sotnischewsky[2]) im Hoppe-Seyler'schen Laboratorium festgestellt. Der Nachweis geschah auf folgendem Wege:

10 Liter Harn wurden zur Entfernung der Phosphorsäure mit Kalkmilch alkalisch gemacht, mit Chlorcalcium gefällt und abfiltrirt, das Filtrat auf dem Wasserbad möglichst eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt und das vom Alkohol nicht Gelöste in Wasser gelöst, diese Lösung, um etwa noch vorhandene Spuren von Phosphorsäure zu entfernen, mit NH_3 und Magnesiamischung versetzt und einige Zeit stehen gelassen, dann abfiltrirt und zur Spaltung der etwa vorhandenen Glycerinphosphorsäure nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure einige Zeit gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Flüssigkeit

[1]) Tübinger med. chem. Untersuch. S. 221 u. 405.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 215.

wieder mit Ammoniak und Magnesiamischung versetzt. — Nach 2 Tagen hatte sich krystallinische phosphorsaure Ammonmagnesia ausgeschieden. Die Phosphorsäure konnte nur durch Spaltung entstanden sein. In der abfiltrirten Flüssigkeit liess sich Glycerin nachweisen. Sie wurde zu dem Zweck eingedampft und mit Alkohol ausgezogen, der Alkoholauszug verdampft. Bei der trocknen Destillation dieses Rückstandes im Gemisch mit saurem schwefelsaurem Kali trat Acrolein auf, das an seinem Geruch und Verhalten zu Silbernitrat als solches erkannt wurde. Ausserdem gab der Alkoholrückstand auch beim Erhitzen mit Borax an Platindraht die von Senier und Lowe als für das Glycerin characteristisch beschriebene grüne Flammenfärbung.

§ 16. Schwefelcyansäure, Rhodanwasserstoff CNSH.

Moleculargewicht 59. S-Gehalt 54,24 pCt.

1. Die freie Säure, durch Zersetzen des Quecksilbersalzes mit trocknem Salzsäuregas erhalten, bildet ein farbloses, bei 12,5° erstarrendes, mit Wasser in jedem Verhältniss mischbares Oel. Die Lösung der freien Säure, sowie ihrer Salze wird durch Eisenchloridlösung intensiv blutroth gefärbt, die Färbung verschwindet bei Zusatz von Salzsäure nicht. Die freie Säure zersetzt sich leicht, namentlich beim Kochen mit Säuren unter Bildung von gelbgefärbter, unlöslicher Persulfocyansäure $(CN)_2H_2S_3$ und Entwicklung von Blausäure und Schwefelwasserstoff, welche in das Destillat übergehen. Die Alkalisalze der Säuren sind im Wasser leicht löslich; sie liefern beim Destilliren mit verdünnten Säuren gleichfalls Blausäure und Schwefelwasserstoff.

2. Der *Nachweis von Rhodanverbindungen* im Menschenharn lässt sich nach Gscheidlen[1]) durch directen Zusatz von Eisenchlorid nach dem Ansäuern mit Salzsäure führen, besser durch Fällen der Phosphate mit Barytwasser, Abfiltriren, Eindampfen, Ausziehen mit Alkohol, Verdampfen, Lösen des Rückstandes in Wasser, Entfärben mit Kohle und Zusatz von Eisenchlorid. G. gelang auch die Darstellung von Schwefelcyanblei aus 14 Liter Harn (0,1381 Grm.). Den Gehalt des Harns bestimmt G. volumetrisch zu 0,0314 CNNaS in 1 Liter Harn.

Ziemlich gleichzeitig hat J. Munk[2]) beobachtet, dass der eingedampfte Alkoholauszug von Harn mit Säure destillirt eine Blausäure und H_2S enthaltendes Destillat liefert, ebenso auch die durch essigsaures Blei und die durch salpetersauren Silber im Harn erzeugten Niederschläge. M. bestimmte den Schwefelgehalt des Silberniederschlages und berechnete daraus den Gehalt des Harns an Schwefel-

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 401.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1877. No. 46 und Virchow's Arch. Bd. 69. S. 354.

cyankalium, derselbe ergab sich so im Mittel zu 0,11 Rhodankalium in 1 Liter Harn.

Uebergiesst man in einem Kölbchen befindliches metallisches Zink mit Harn und säuert mit Salzsäure an, so entwickelt sich schwefelwasserstoffhaltiger Wasserstoff, leicht erkennbar an der Schwärzung eines mit essigsaurem Blei getränkten und in den Hals des Kolbens geschobenen Streifen Fliesspapier. Das Rhodankalium ist an dieser Reaction betheiligt, ob sie allein davon abhängt, ist zweifelhaft. — Zink und Salzsäure geben häufig an sich schwefelwasserstoffhaltiges Gas, man muss also stets einen Controlversuch anstellen. Das zum Versuche dienende Zink übergiesst man zweckmässig vorher in einem Schälchen mit Salzsäure zur Reinigung von oberflächlich anhaftendem Schwefelzink und wäscht mit Wasser.

§ 17. Milchsäure $C_3H_6O_3$.

Nach Wislicenus[1]) hat man 3 Milchsäuren zu unterscheiden, nämlich 2 Aethylidenmilchsäuren, die Gährungsmilchsäure und die Fleischmilchsäure, und eine Aethylenmilchsäure. Die Fleischmilchsäure oder Paramilchsäure kommt im Fleisch und pathologischen Transsudaten vor; die „Aethylenmilchsäure" wird durch Kochen von Aethylencyanhydrin mit Kalilauge erhalten und kommt in geringer Menge auch im Fleisch und pathologischen Flüssigkeiten vor.

Alle Säuren stellen syrupöse, stark saure Flüssigkeiten dar, die sich mit Wasser, Alkohol und Aether leicht mischen, und mit Metallen gut characterisirte Salze bilden. Von diesen sind besonders das Zinksalz und Kalksalz zur Erkennung und Unterscheidung der verschiedenen Milchsäuren von Wichtigkeit. Das Zinksalz der Gährungsmilchsäure $C_6H_{10}ZnO_6 + 3H_2O$ enthält 18,18 pCt. Krystallwasser, das der Fleischmilchsäure und Aethylenmilchsäure $C_6H_{10}ZnO_6 + 2H_2O$ 12,9 pCt., das Zinksalz der Gährungsmilchsäure bedarf bei 15° 58 bis 63 Th. Wasser zur Lösung, das der Fleischmilchsäure 17,5. Das Zinksalz der Aethylenmilchsäure ist sehr leicht löslich, zerfliesslich.

Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert die Gährungsmilchsäure und Fleischmilchsäure Aldehyd und Kohlensäure, die Aethylenmilchsäure dagegen Malonsäure.

1. Vorkommen. Im Harn kommt wahrscheinlich nur Fleischmilchsäure vor, das Auftreten im normalen Harn ist aber überhaupt zweifelhaft geworden. Mit Wahrscheinlichkeit fand sie Spiro[2]) in nach starken Muskelanstrengungen entleertem Harn. In pathologischem Harn ist Fleischmilchsäure wiederholt und mit Sicherheit gefunden. so bei Phosphorvergiftung und Leberatrophie von Schultzen und Riess[3]), bei Osteomalacie von Mörs und Muck[4]), bei Trichinose von Wiebel[5]).

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 166. S. 3 und 167. S. 302.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 117.
[3]) Jahresber. f. Chemie. 1867. S. 815.
[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5. S. 485.
[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 139.

2. *Zum Nachweis* wird der Harn zum Syrup verdunstet, mit Alkohol ausgezogen und der Auszug eingedampft, dann mit Schwefelsäure stark angesäuert und wiederholt mit Aether geschüttelt, der Aether abdestillirt; der Rückstand in Wasser aufgenommen und vom Unlöslichen abfiltrirt, die klare Flüssigkeit mit Bleioxydhydrat zur Trockne gedampft und mit absolutem Alkohol behandelt, in dem sich milchsaures Bleioxyd auflöst. Das Filtrat wird verdampft, in Wasser gelöst, mit H_2S entbleit, durch Kochen von H_2S befreit; die erhaltene saure Lösung mit frisch gefälltem kohlensauren Zink gekocht, vom Ueberschuss abfiltrirt und eingedampft. Nach längerem Stehen krystallisirt milchsaures Zink aus, das bezüglich der Krystallform, Wassergehalt und Zinkgehalt zu prüfen ist.

Körper der aromatischen Reihe.

§ 17. Hippursäure. Acidum hippuricum (Benzoylglycocoll) $C_9H_9NO_3$.

Mol.-Gew. 179. N-Gehalt 7,82 pCt. Von Fourcroy und Vauquelin im Pferdeharn gefunden, aber für Benzoesäure gehalten, von Liebig 1840 von dieser unterschieden und genauer untersucht.

Dampft man Pferdeharn auf etwa $\frac{1}{8}$ Vol. ein und versetzt den Rückstand mit Salzsäure, so erstarrt die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei. Derselbe besteht aus Hippursäure, mit den Farbstoffen des Harns etc. verunreinigt.

1. *Vorkommen.* Die Hippursäure findet sich reichlich im Harn der grossen Pflanzenfresser, namentlich des Pferdes und Rindes, jedoch in ihrer Menge wechselnd nach der Beschaffenheit des Futters; ebenso auch im Harn kleiner Pflanzenfresser, wenn auch in geringerer Menge. In geringer Menge ist sie ein constanter Bestandtheil des Harns des Menschen und der Fleischfresser.

2. *Darstellung.* Aus Pferdeharn oder Rinderharn erhält man die Hippursäure einfach auf folgendem Wege. Der Harn wird mit Kalkmilch versetzt bis zur stark alkalischen Reaction, erwärmt und filtrirt (zur Entfernung eines Theiles des Farbstoffs). Das Filtrat zur Syrupsconsistenz eingedampft und nach völligem Erkalten mit Salzsäure stark angesäuert. Die Hippursäure scheidet sich dann als krystallinischer Brei aus. Derselbe wird abgesogen, abgepresst und die Hippursäure unter Zusatz von Thierkohle aus heissem Wasser umkrystallirt. Die letzten Spuren von Farbstoff sind oft schwer zu beseitigen; zweckmässig löst man die Hippursäure in kohlensaurem Natron und versetzt die Lösung mit etwas Kaliumpermanganat, welches den Farbstoff oxydirt; aus der concentrirten Lösung wird alsdann die Hippursäure wieder durch Salzsäure gefällt und aus Wasser umkrystallisirt.

3. Eigenschaften.

1) In reinstem Zustand bildet die Hippursäure grosse farblose, halbdurchsichtige, vierseitige Prismen mit 2 oder 4 Endflächen, bei schneller Ausscheidung und bei geringen Mengen oft langgestreckte Nadeln. Sie ist schwerlöslich in Wasser, namentlich in kaltem (600 Th.), leicht löslich in Alkohol, ziemlich schwierig in Aether, doch geht sie beim Schütteln von hippursäurehaltigen Harnextracten mit Aether ziemlich reichlich in diesen über, besonders wenn der Aether alkoholhaltig ist — unlöslich in Benzol und Petroleumäther. Sie löst sich leicht in den Lösungen von Aetzalkalien und kohlensauren Alkalien, unter Bildung von Alkalisalzen. Aus diesen Lösungen scheidet sich die Hippursäure bei Zusatz einer stärkeren Säure, z. B. Salzsäure, sofort wieder ab und zwar in krystallinischer Form, während die Benzoesäure anfangs amorph ausfällt und erst allmälig krystallinisch wird.

2) Beim Erhitzen schmilzt Hippursäure bei 186°, zunächst ohne Zersetzung; beim stärkeren Erhitzen färbt sich die geschmolzene Masse roth, giebt ein Sublimat von Benzoesäure und entwickelt einen bittermandelartigen Geruch (Benzolnitril und Blausäure).

3) Dampft man Hippursäure oder eines ihrer Salze mit starker Salpetersäure ein und erhitzt den Rückstand dann stärker, am besten im Röhrchen, so tritt ein bittermandelartiger Geruch auf (Lückesche Reaction), der auf der Bildung von Nitrobenzol beruht. Dieselbe Reaction giebt natürlich auch die Benzoesäure und manche andere Säure der aromatischen Reihe, so die Zimmtsäure, Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure, dagegen nicht die Oxysäuren.

4) Beim Kochen mit Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure spaltet sich die Hippursäure unter Aufnahme von Wasser in Benzoesäure und Glycocoll.

$$C_9H_9NO_3 + H_2O = \begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ | \\ COOH. \end{matrix}$$

Die Benzoesäure scheidet sich, soweit sie nicht beim Kochen verdampft ist, beim Erkalten aus, das Glycocoll bleibt als salzsaures Glycocoll in Lösung; durch Behandeln mit Silberoxyd, Filtriren, Entfernung des gelösten Silbers durch Schwefelwasserstoff, Eindampfen erhält man das Glycocoll selbst. Dieselbe Spaltung erleidet die Hippursäure auch durch die Fäulnissorganismen. Daher enthält ein faulender Harn keine Hippursäure mehr, sondern Benzoesäure, welche der Fäulniss widersteht.

5) Von den Salzen der Hippursäure sind die Alkalisalze in Wasser sehr leicht löslich, auch in Alkohol und schwer krystallisirend. Von anderen Salzen sind besonders bemerkenswerth das Kalksalz und das Kupfersalz.

a) Das Kalksalz $C_{18}H_{16}CaN_2O_6 + 3H_2O$. Durch Auflösen von kohlensaurem Kalk in heisser Hippursäurelösung erhalten, bildet schiefe rhombische Säulen; in 15 Th. kaltem, in 6 Th. heissem Wasser löslich.

b) Das Kupfersalz $C_{18}H_{16}CuN_2H_6 + 3H_2O$. Durch doppelte Umsetzung

aus Kupfersulfat und einem löslichen hippursauren Salz in concentrirter Lösung erhalten, ist wenig löslich in Wasser, leicht in heissem Alkohol.

Silberlösung und Eisenchlorid geben in Lösungen der hippursauren Salze Niederschläge. Der Eisenoxydniederschlag ist löslich in heissem Alkohol.

6. Die Spaltungsproducte der Hippursäure.

a) Benzoesäure, Benzoylcarbonsäure C_6H_5—COOH. Moleculargewicht 122.

1. *Vorkommen.* Die Benzoesäure ist bisher ausschliesslich im Harn in kleinen Mengen neben Hippursäure gefunden. Man nahm früher an, dass diese Benzoesäure stets durch Fäulniss aus Hippursäure hervorgegangen sei, Th. Weyl und Anrep[1]) haben jedoch gezeigt, dass auch in ganz frisch untersuchtem normalen Harn von Menschen, Kaninchen und Hunden meistens kleine Mengen Benzoesäure neben der Hippursäure enthalten sind und ihre Menge im Verhältniss zur Hippursäure beim Fieber steigt.

2. *Darstellung.* Die Benzoesäure wird im Grossen aus gefaultem Pferdeharn oder Rinderharn oder aus dem Benzoeharz dargestellt: aus letzterem durch Sublimation oder auch durch Auskochen mit kohlensaurem Natron und Fällen der Lösung mit Säuren. In ersterem Fall enthält sie noch harzige Bestandtheile und wirkt daher stärker reizend, als die auf nassem Wege dargestellte.

3. *Eigenschaften.* Die Benzoesäure bildet leichte glänzende Blättchen, ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, etwas leichter in heissem, leicht in Alkohol, Aether, Benzol, Petroleumäther; auch leicht löslich in ätzenden und kohlensauren Alkalien unter Bildung von Alkalisalzen. Bei Zusatz von einer stärkeren Säure zu dieser Lösung fällt sie sofort oder bei stärkerer Verdünnung allmälig wieder heraus. Im ersten Falle ist sie anfangs amorph und verwandelt sich erst allmälig in unregelmässig gezackte Blättchen um, die von den Nadeln der Hippursäure mikroskopisch leicht zu unterscheiden sind.



Fig. 12.
a Benzoesäure. b Hippursäure.

Die Salze der Benzoesäure sind denen der Hippur-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 169.

säure sehr ähnlich. Die Lösung der Alkalisalze giebt mit Eisenchlorid einen isabellfarbenen Niederschlag. Erhitzt schmilzt die Benzoesäure bei 120°, höher erhitzt, sublimirt sie unzersetzt. Im Gemisch mit Kalk erhitzt, liefert sie Benzol. Starke Salpetersäure führt sie in Nitrobenzoesäure über, daher giebt auch die Benzoesäure die Lücke-sche Reaction.

b) Glycocoll, Glycin, Leimzucker $\begin{array}{l}CH_2NH_2\\ \mid\\ COOH\end{array}$

1. Vorkommen, Darstellung. Das Glycocoll, zuerst aus Leim durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erhalten, kommt als solches im Organismus der Wirbelthiere nicht vor (in freiem Zustand ist es bisher nur in den Schliessmuskeln einiger Muscheln und zwar in ansehnlicher Menge von Chittenden aufgefunden); dagegen findet es sich ausser in Verbindung mit Benzoesäure noch verbunden mit Cholsäure als Glycocholsäure in der Galle. Es bildet sich ausserdem bei der Zersetzung von Leim durch Pankreasferment und beim Erhitzen von Harnsäure mit Jodwasserstoffsäure im zugeschmolzenen Rohr: die Harnsäure zerfällt dabei in Glycocoll, Kohlensäure und Ammoniak.

Seiner Constitution nach ist das Glycocoll Amidoessigsäure, es entsteht dementsprechend synthetisch durch Einwirkung von Ammoniak auf Monochloressigsäure:

$$\begin{array}{l}CH_2Cl\\ \mid\\ COOH\end{array} + NH_3 = \begin{array}{l}CH_2NH_2\\ \mid\\ COOH\end{array} + HCl.$$

Ferner ist es von Emmerling erhalten durch Einleiten von Cyangas in siedende Jodwasserstoffsäure:

$$\begin{array}{l}CN\\ \mid\\ CN\end{array} + 5HJ + 2H_2O = \begin{array}{l}CH_2NH_2\\ \mid\\ COOH\end{array} + NH_4J + 4J.$$

Dabei wandelt sich das eine Cyanatom unter Aufnahme von Wasserstoff in die Methylamingruppe um, das andere in die Carboxylgruppe.

2. Eigenschaften. Das Glycocoll bildet sehr harte Krystalle (rhombische Säulen), die sich in 4,3 Th. kalten Wasser lösen, nicht in absolutem Alkohol und Aether. Die Lösung ist ausgezeichnet durch intensiv süssen Geschmack, sie reagirt, trotzdem das Glycocoll der Constitution nach eine Säure ist, wie die vieler Amidosäuren, nicht sauer. Das Glycocoll hat indessen bis zu einem gewissen Grade den Character einer Säure; der Wasserstoff der Carboxylgruppe ist durch Metalle vertretbar. Diese Verbindungen bilden sich durch Auflösen des Metalloxyds oder der kohlensauren Verbindung im Glycocoll. So löst sich Kupferhydroxyd beim Erwärmen in Glycocolllösung zu einer tiefblauen Flüssigkeit, die beim Erkalten zu einem Brei von Nadeln erstarrt. Die Kupferverbindung hat die Formel

$$C_3H_4NO_2 - Cu - C_3H_4NO_2 + H_2O.$$

Ebenso bildet sich auch die Silberverbindung.

Andrerseits verbindet sich das Glycocoll auch mit Säuren, so mit Salzsäure und mit Schwefelsäure zu krystallisirbaren, sehr zerfliesslichen Verbindungen; diese sind den Ammoniumsalzen analog zusammengesetzt; so hat das salzsaure Glycocoll die Formel $C_3H_5NO_2$, HCl.

3. *Reactionen.* Das Glycocoll besitzt wenig characteristische Reactionen und ist in kleinen Mengen schwer zu finden. Beim Erhitzen färbt es sich zuerst roth, bräunt sich dann und schmilzt unter Gasentwicklung und Zersetzung. Die wässrige Lösung färbt sich mit einem Tropfen Eisenchlorid roth, sie löst Quecksilberoxyd auf und reducirt es beim Erhitzen zu metallischem Quecksilber.

Die Hippursäure lässt sich nicht allein in diese Bestandtheile zerlegen, sondern aus denselben auch wiederum herstellen u. A. durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Glycocollsilber (Dessaignes).

4. *Bildung der Hippursäure im Organismus.* Auch bei ausschliesslicher Ernährung mit Eiweiss und beim Hunger finden sich kleine Mengen Hippursäure im Harn. Ein Theil der Hippursäure stammt also ohne Zweifel aus dem Eiweiss. Hippursäure selbst können wir weder künstlich direct aus dem Eiweiss darstellen, noch kennen wir einen Vorgang im Organismus, bei dem sich Hippursäure direct aus Eiweiss bildet. Wohl aber können wir ausserhalb des Körpers Benzoesäure aus Eiweiss darstellen und wir wissen andererseits, dass Benzoesäure als lösliches Salz dem Organismus einverleibt, sich mit Glycocoll verbindet und eine der Benzoesäure entsprechende Menge Hippursäure im Harn erscheint. Wir können daraus schliessen, dass auch die normale Hippursäure sich auf diesem Wege durch Zusammentreten von Glycocoll und Benzoesäure unter Austritt von Wasser bildet.

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2NH-C_6H_5CO \\ | \\ COOH. \end{matrix} + H_2O.$$

Die Frage nach der Entstehung der Hippursäure zerlegt sich danach in die beiden Fragen: wo und auf welchem Wege sich die Componenten der Hippursäure bilden und wo die Synthese stattfindet.

Entstehung der Benzoesäure.

Was die Entstehung der Benzoesäure betrifft, so haben E. und H. Salkowski[1]) nachgewiesen, dass bei der Pankreasfäulniss des Eiweiss, neben einer grossen Zahl anderer Zersetzungsproducte, aus dem Eiweiss eine aromatische Säure abgespalten wird, „die Phenylpropionsäure oder Hydrozimmtsäure“, welche ein Homologon der Benzoesäure ist, und zwar 2 Atom. C und 4 At. H mehr enthält. Die Analogie ist sofort einleuchtend, wenn man die Benzoesäure als Phenylameisensäure betrachtet, d. h. als Ameisensäure, in der ein H durch Phenyl C_6H_5 ersetzt ist.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 648.

Ameisensäure	Phenylameisensäure	Propionsäure	Phenylpropionsäure
H	C_6H_5	CH_3	$CH_2C_6H_5$
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
$COOH$	$COOH$	CH_2	CH_2
		$\vert$	$\vert$
		$COOH$	$COOH$

Diese Säure wird ausserhalb des Organismus durch Chromsäure leicht zu Benzoesäure oxydirt. Dieselbe Oxydation erfolgt auch, wie E. und H. Salkowski[1]) nachgewiesen haben, sehr leicht und umfangreich im Körper beim Kaninchen, Hund und Menschen und die entstandene Benzoesäure wird als Hippursäure ausgeschieden.

Aus den Untersuchungen von Kühne und Nencki geht hervor, dass die Pankreasfäulniss auch im Darm des lebenden Thieres und Menschen in umfangreicher Weise stattfindet, es ist also nicht daran zu zweifeln, dass die Hippursäure sich wenigstens zum Theil auf diesem Wege bildet. Das Eiweiss zerfällt im Darmkanal unter Bildung von Phenylpropionsäure, diese wird resorbirt, im Körper zu Benzoesäure oxydirt, die Benzoesäure verbindet sich mit Glycocoll und wird als Hippursäure ausgeschieden.

Ausser durch Fäulniss erhält man Benzoesäure direct aus Eiweiss in kleinen Mengen bei der Oxydation mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure. Es ist möglich, dass auch im Thierkörper durch directe Oxydation sich Benzoesäure aus Eiweiss bildet — an diesen Modus ist namentlich zu denken beim Hungerzustand, in dem kein Eiweiss im Darm zerfällt, trotzdem aber kleine Mengen Hippursäure im Harn enthalten sind — andererseits ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass eine ähnliche fäulnissartige Zersetzung wie im Darmkanal, auch in den Geweben stattfindet.

Nicht alle Hippursäure, welche man unter gewöhnlichen Verhältnissen, d. h. bei Ernährung mit gemischter Nahrung im menschlichen Harn findet, stammt indessen aus dem Eiweiss. Unsere Nahrung enthält oft kleine Mengen von Benzoesäure oder der Benzoesäure sehr nahestehenden Substanzen, welche im Körper in Benzoesäure übergehen; ganz besonders gilt dieses für die Früchte und Beeren. So fand O. Löw[2]) Benzoesäure in den Preisselbeeren, Duchek[3]) in den Pflaumen; Zwenger und Siebert[4]) Chinasäure in den Kaffeebohnen. Lauteman vermuthete bereits, dass diese im Körper in Benzoesäure übergehen möchte. Der Nachweis ist indessen erst von Stadelmann[5]) geführt, der gleichzeitig feststellte, dass die Chinasäure diese Umwandlung nur erfährt, wenn sie in den Darm, nicht aber, wenn sie

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 12. S. 653.

[2]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 19. S. 309 u. Bd. 20. S. 476.

[3]) Meissner u. Shepard, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866. S. 199.

[4]) Gmelin, Handbuch der org. Chem. Bd. 4. S. 1150.

[5]) Arch. f. exp. Path. Bd. 10. S. 317.

als Natronsalz in das Blut eingeführt wird. (Die Umwandlung der Chinasäure beruht auf einem Reductionsvorgang.)

Es ist kaum zweifelhaft, dass noch andere Früchte und Vegetabilien, nach deren Genuss eine reichliche Ausscheidung von Hippursäure beobachtet worden ist, Benzoesäure oder der Benzoesäure nahestehende Substanzen enthalten.

Auf die Frage nach der Entstehung der Hippursäure resp. ihres aromatischen Theils bei den grossen Pflanzenfressern kann hier nicht näher eingegangen werden. Wahrscheinlich sind die Quellen mehrfache: 1) mit den Futtergewächsen wird Chinasäure eingeführt, die in denselben sehr verbreitet ist, auch wohl kleine Mengen von Benzoesäure. Möglicherweise geht auch das in den Cruciferen verbreitete Phenylpropionsäurenitril, das A. W. Hofmann als Hauptbestandtheil des Kressenöl erkannte, in Benzoesäure über. 2) Nach Meissner und Shepard ist bei Fütterung mit Gras die stickstofffreie Cuticularsubstanz die Quelle der Hippursäure. Die genannten Autoren beobachteten Hippursäureausscheidung bei Kaninchen, die mit sog. „Rohfaser" gefüttert waren d. h. mit Gras, das mit Wasser, Säuren, Alkalien, Alkohol erschöpft war. Die Rohfaser besteht nur aus Cellulose und der incrustirenden Substanz (Lignin), beides stickstofffreie Körper, welche sich auf chemischem Wege nicht weiter trennen lassen. M. und Sh. betrachteten danach das Lignin als Quelle der Hippursäure. Indessen stehen ihre Angaben nicht ohne Widerspruch da. Weiske[1]) fand bei Fütterung mit Rohfaser, die mit verdünnter Schwefelsäure (1,25 pCt.) behandelt war, keine Hippursäure im Harn von Hammeln, trotzdem das Lignin durch so verdünnte Schwefelsäure nicht angegriffen wird. A. Stutzer[2]) konnte in der Rohfaser keine aromatischen Substanzen entdecken. 3) Ein vielleicht sehr anschnlicher Theil der Benzoesäure stammt auch bei den grossen Pflanzenfressern aus dem Eiweiss. Wir wissen jetzt, dass bei dem langen Aufenthalt der Nahrung im Darm der Pflanzenfresser auch eine umfangreiche fäulnissartige Zersetzung von Eiweiss stattfindet, es liegt kein Grund vor, bei den Pflanzenfressern von dieser Quelle abzusehen.

Was die Entstehung des Glycocolls betrifft, so hat Nencki gezeigt, dass es bei der Trypsinverdauung reichlich aus Leim (also auch aus leimgebender Substanz) entsteht, über die Entstehung aus Eiweiss ist nichts bekannt.

Ueber den Ort im Körper, an welchem Benzoesäure und Glycocoll zu Hippursäure zusammentreten, haben die ausgezeichneten Untersuchungen von Bunge und Schmiedeberg[3]) in neuerer Zeit Aufklärung gebracht. Kühne und Hallwachs waren zu dem Resultat gekommen, dass die Vereinigung in der Leber stattfinde. A priori besteht schon eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, insofern in der Leber Glycocholsäure gebildet wird. K. und H. fanden, dass benzoesaures Natron, auch im Gemisch mit Glycocoll unverändert ausgeschieden wird, wenn dem Thiere vorher die Lebergefässe unterbunden sind, das in den Magen eingeführte benzoesaure Natron also nicht zur Leber gelangen kann. Dieser Erfolg ist für Warmblüter

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 12. S. 241.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 575.

[3]) Arch. f. exp. Path. Bd. 6. S. 233.

auch von Bunge und Schmiedeberg bestätigt, indessen anders gedeutet, namentlich durch die Störung, welche die ganze Circulation bei Abschnürung sämmtlicher Lebergefässe erleidet. Frösche bilden nach Exstirpation der ganzen Leber noch Hippursäure (Bunge und Schmiedeberg), also erfolgt die Bildung derselben bei Fröschen jedenfalls nicht allein in der Leber und diese liefert auch nicht das Glycocoll. B. und Sch. stellten nun fest, dass Hunde, denen die Nieren exstirpirt oder denen die Nierengefässe unterbunden sind, nicht mehr die Fähigkeit besitzen, Benzoesäure in Hippursäure überzuführen, während sich bei solchen, denen man die Ureteren unterbunden, Hippursäure in den Geweben anhäuft. Daraus geht hervor, dass die Niere allein im Stande ist, diese Synthese zu bewirken. Diesen Schluss bestätigten B. und Sch. durch sogenannte Durchströmungsversuche ausserhalb des Körpers an ausgeschnittenen Nieren. Sie versetzten defibrinirtes Hundeblut mit benzoesaurem Natron und der äquivalenten Menge Glycocoll und liessen das Blut unter schwachem Druck durch die Nieren strömen. Das aus den Nierenvenen ausfliessende Blut wurde auf's Neue in die Arterien eingeführt. Vor der Einleitung wurde das Blut jedesmal durch starkes Durchschütteln mit Luft arterialisirt. In einem solchen Versuche wurden 1850 Cub.-Ctm. Blut mit 2.5 Grm. Benzoesäure als Natriumsalz und der äquivalenten Menge Glycocoll versetzt $6^1/_2$ Stunden durch eine Niere geleitet. In dem Blut fand sich nach der Durchströmung 0.535 Grm. Hippursäure, während das ursprüngliche Blut, sowie die Nieren frei von Hippursäure waren. Zur Bildung der Hippursäure sind die rothen Blutkörperchen erforderlich. Blutserum mit Benzoesäure und Glycocoll versetzt, durch die Niere geleitet, liefert keine Hippursäure. Es handelt sich ferner unzweifelhaft um einen vitalen Vorgang, bei dem das Protoplasma der Nierenzellen betheiligt ist. Die Hippursäurebildung findet auch bei Verwendung von frischem Blut nicht mehr statt, wenn die Nieren zu lange gelegen haben und wird minimal, wenn man das Protoplasma der Nierenzellen durch Zusatz von Chinin zum Blut ertödtet (A. Hofmann[1]). Bei Verwendung von kohlenoxydhaltigem Blut findet Hippursäurebildung gleichfalls nicht statt. Eine geringe Menge Hippursäure bildet sich nach W. Kochs[2]) auch bei der Digestion von Benzoesäure- und Glycocoll-haltigem Blut mit zerschnittenen Nieren bei 40°, dagegen nicht mit der Leber.

Indessen ist nicht bei allen Säugethieren die Bildung der Hippursäure an die Nieren geknüpft. W. Salomon[3]) fand ansehnliche Mengen von Hippursäure auch in Muskeln, Leber und Blut von Kaninchen, denen vor der Einführung der Benzoesäure die Nieren exstirpirt waren. Bei Pflanzenfressern bildet sich also auch in anderen Organen Hippursäure, vielleicht sogar in diesen allein und in der Niere überhaupt

---

[1]) Arch. f. exp. Path. Bd. 7. S. 233.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 20. S. 64.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. III. S. 366.

nicht. Für den Menschen ist die Frage, in welchen Organen sich die Synthese vollzieht, noch als eine ganz offene zu betrachten.

5. *Zum Nachweis kleiner Mengen* von Hippursäure im Harn verdampft man den möglichst frischen Harn — am besten die ganze 24stündige Menge oder wenigstens die Hälfte — zuerst im Wasserbad zum Syrup, indem man von Zeit zu Zeit etwas kohlensaures Natron hinzusetzt, um ihn stets bei neutraler Reaction zu erhalten. Man extrahirt mit Alkohol von 90 bis 95 pCt. (etwa das halbe Volumen des angewendeten Harns), lässt sammt dem Niederschlag einige Stunden stehen, filtrirt den alkoholischen Auszug, destillirt resp. verdunstet ihn, säuert stark mit verdünnter Schwefelsäure an[1]) und schüttelt wiederholt mit Aether, der $^1/_{10}$ Vol. Alkohol enthält. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden abdestillirt und schliesslich bei gelinder Wärme eingedampft. Der in der Regel ölige oder harzige Rückstand wird mit Wasser aufgekocht und nach völligem Erkalten durch ein gut angefeuchtetes Filter filtrirt. Das Filtrat wird mit Kalkmilch alkalisch gemacht, dann Kohlensäure eingeleitet zur Fällung des überschüssigen Kalkes, erhitzt, nochmals filtrirt und die jetzt noch in der Lösung vorhandenen Verunreinigungen durch Ausschütteln der Lösung mit Aether grösstentheils beseitigt. Die restirende Lösung der Kalksalze nunmehr mit Salzsäure angesäuert und nochmals mit Aether geschüttelt. Der Verdampfungsrückstand erstarrt bei Anwesenheit von Hippursäure nach einiger Zeit krystallinisch. Die Krystalle sind durch Absaugen auf Thonplatten leicht rein zu erhalten. Zur Abscheidung der etwa darin enthaltenen Benzoesäure behandelt man die getrocknete krystallisirte Masse nach Bunge und Schmiedeberg mit Petroleumäther (oder auch Benzol), welcher Benzoesäure auflöst, Hippursäure zurücklässt.

Bunge und Schmiedeberg gebrauchten bei der Untersuchung von Geweben zur Extraction nicht Aether, sondern Essigäther; man kann denselben auch für den Harn anwenden, doch sind die Auszüge stärker mit Harnstoff etc. verunreinigt. — P. Cazeneuve[2]) umgeht das Ausziehen mit Alkohol: 250 Cub.-Ctm. Harn auf 25 eingedampft, dann 50 Grm. Gyps und 5 Cub.-Ctm. Salzsäure zugesetzt, das Pulver mit Aether ausgezogen. Sehr concentrirten Harn (Hundeharn) kann man auch direct mit Schwefelsäure ansäuern und mit Aether schütteln. — Stokvis und Jaarsveld[3]) und nach ihnen Weyl und Anrep[4]) kochen das vom Petroleumäther ungelöst Zurückgelassene mit Natronlauge, wodurch die Hippursäure gespalten wird, säuern mit Salzsäure an und schütteln mit Petroleumäther. Sie erhalten so die präformirte und die aus der Hippursäure stammende Benzoesäure.

Auch folgende Methode liefert gute Resultate. Man entfernt aus dem Harn

---

[1]) Löbisch empfiehlt Essigsäure; die Hippursäure soll dann von vornherein reiner sein. (Wien. med. Presse. 1879. No. 50. 51. 52).

[2]) Revue mens. de méd. et de chirurg. 1880. S. 542.

[3]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 10. S. 271.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 169.

die Phosphorsäure durch Zusatz von Chlorcalcium und Kalkmilch (oder Ammon), filtrirt, neutralisirt das Filtrat mit Salzsäure und fällt mit wenig möglichst neutraler Eisenchloridlösung, wodurch allmälig ein brauner hippursäurehaltiger Niederschlag entsteht. Vor dem Filtriren neutralisirt man möglichst genau mit Natriumcarbonat. Den abfiltrirten und gut ausgewaschenen Niederschlag bringt man in ein Kölbchen und kocht mit Alkohol aus, welcher das hippursaure Eisenoxyd aufnimmt. Dasselbe bleibt nach dem Verdunsten des alkoholischen Auszuges z. Th. krystallinisch zurück; auf Zusatz von Salzsäure scheidet sich sofort Hippursäure aus.

6. *Quantitative Bestimmung.* Eine eigentliche Methode zur quantitativen Bestimmung der Hippursäure existirt nicht, man muss sich darauf beschränken, die möglichst rein dargestellte Hippursäure nach dem Trocknen über Schwefelsäure oder bei 100° zu wägen.

Man könnte vielleicht die nach der Methode der Eisenfällung erhaltene alkoholische Lösung des Eisenoxydniederschlages verdunsten, den Rückstand glühen und wägen: er besteht aus Eisenoxyd. 104 Th. Eisenoxyd entsprechen 537 Theilen Hippursäure, doch müsste dieses Verfahren erst genauer geprüft werden.

7. *Die Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Hippursäure* ist sehr wechselnd je nach der Ernährung. Bei gemischter Kost beträgt die Ausscheidung etwa 1/4 bis 1/2 Grm.; sie steigt nach reichlichem Genuss von Preisselbeeren, Pflaumen etc. (Steinobst), nach Lücke und Duchek bis zu 2 Grm. und darüber. Hunde von 15 bis 24 Kilo scheiden bei Hunger und Fütterung mit Fleisch und Fett pro Tag 0.087 bis 0,204 Grm. Hippursäure aus (E. Salkowski[1]).

Sehr viel grösser ist die Menge der Hippursäure nach dem Einnehmen von Benzoesäure oder solchen Substanzen, welche im Organismus zu Benzoesäure oxydirt werden, wie Benzylalkohol, Bittermandelöl, Toluol, Acetophenon (Nencki[2]) Phenylpropionsäure etc. Führt man Nitro- oder Chlorbenzoesäure ein, so wird auch Nitro- oder Chlorhippursäure ausgeschieden.

Ueber die Frage, inwieweit die eingeführte Benzoesäure als solche und inwieweit sie als Hippursäure ausgeschieden wird, liegen mehrere Untersuchungen vor[3], auf die hier indess nicht näher eingegangen werden kann; im Allgemeinen kann man sagen, dass selbst relativ grosse Quantitäten Benzoesäure, wenigstens beim Menschen und Pflanzenfresser, in Hippursäure übergehen, so beim Kaninchen 1, bis 1,50 Grm. Benzoesäure pro Tag, indessen kommen Ausnahmen hiervon vor, die z. Th. mit der Fütterung zusammenhängen. Nach Versuchen von Th. Weyl und Anrep[4]) erschien bei fiebernden Hunden ein grösserer Theil der eingeführten Benzoesäure als solche wieder, wie bei nicht fiebernden. Nach Jaarsveld und Stokvis[5]) ist das Vermögen, Benzoesäure in Hippursäure überzuführen, beeinträchtigt bei manchen Nierenaffectionen.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 500.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 2143.
[3]) Weiske, Zeitschr. f. Biol. Bd. 12. S. 241.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 169.
[5]) Arch. f. exp. Path Bd. 10. S. 268.

Ueber die Hippursäureausscheidung bei Krankheiten siehe den zweiten Theil.

§ 18. Phenolschwefelsäure (Phenylätherschwefelsäure) $SO_2 \langle {OC_6H_5 \atop OH}$

Mol.-Gew. 174. S.-Gehalt 18,38 pCt.

1. Vorkommen. Das Phenol wurde zuerst (1850) von Städeler[1]) bei der Destillation von Rinderharnrückständen mit Salzsäure gefunden. (Diese Rückstände waren in folgender Weise erhalten: Rinderharn wurde mit Kalkmilch alkalisch gemacht, stark eingedampft, alsdann zur Abscheidung der Hippursäure mit Salzsäure versetzt und von der ausgeschiedenen Hippursäure abgegossen. Diese Flüssigkeit ist es, die Städeler destillirte). Es gelang Städeler, aus dem Destillate 4 Säuren zu isoliren und namentlich 2 in grösserer Menge: Die Phenylsäure, Phenol C_6H_5OH und die Taurylsäure $C_7H_7 . OH$. Das Vorkommen des Phenols wurde durch verschiedene von Hoppe-Seyler ausgegangene Arbeiten, sowie von Lieben[2]) und Landolt[3]) bestätigt. Die Taurylsäure fand E. Baumann[4]) in Uebereinstimmung mit den Angaben Städeler's im Pferdeharn wieder und erkannte sie als identisch mit dem Kresol, einem Homologen des Phenols.

Städeler hatte angenommen, dass das Phenol und Kresol im Harn präformirt und an Alkali gebunden sei. Buliginsky[5]) wies im Laboratorium von Hoppe-Seyler die Unhaltbarkeit dieser Anschauung nach und gelangte durch seine Versuche zu dem Schluss, dass das Phenol im Harn wahrscheinlich in Form einer gepaarten Säure enthalten sei und aus dieser Verbindung erst durch starke Säuren abgespalten werde, der Harn also nicht sowohl Phenol enthalte, als vielmehr „phenolbildende Substanz.“ Allein erst etwa 10 Jahre später gelang es E. Baumann (l. c.), die supponirte phenolbildende Substanz aus Pferdeharn zu isoliren. Er erkannte sie als Phenol- resp. Kresolschwefelsäure und entdeckte auch die künstliche Darstellung beider Säuren ausserhalb des Organismus. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen hat es sich herausgestellt, dass auch normaler menschlicher Harn bei Destillation mit Säuren regelmässig kleine Mengen Phenol giebt (J. Munk[6]), ebenso die Thierharne und nur der Hundeharn bei Fütterung mit Fleisch und Fett beinahe ausnamslos frei oder so gut wie frei davon ist. Im Harn ist die Phenolschwefelsäure an Kali gebunden und auch für die künstliche Darstellung das Kalisalz am geeignetsten.

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd 77. S. 17.

[2]) Ebendas. Suppl.-Bd. 7. S. 240.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 770.

[4]) Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 285.

[5]) Tübing. med.-chem. Untersuch. S. 234.

[6]) Pflüger's Arch. Bd. 12. S. 142.

2. *Darstellung des phenolschwefelsauren Kali.*

a) Künstliche nach E. Baumann[2]). 100 Grm. Phenol werden mit 60 Grm. Kalihydrat und 80 bis 90 Grm. Wasser in einem geräumigen Kolben zusammengebracht. Nachdem die Mischung auf 60 bis 70° erkaltet ist, werden 125 Grm. feingepulvertes pyroschwefelsaures Kali allmälig eingetragen und die Masse unter häufigem Umschütteln 8 bis 10 Stunden bei 60 bis 70° gehalten. Der Inhalt des Kolbens wird nun mit siedendem Alkohol von 95 pCt. extrahirt und heiss filtrirt. Das Filtrat erstarrt beim Erkalten zu einem Brei glänzender Krystallblättchen von phenolschwefelsaurem Kali, das durch ein- oder zweimaliges Umkrystallisiren aus Weingeist gereinigt wird. Die Reaction verläuft nach der Gleichung

$$K_2S_2O_7 + C_6H_5OK = K_2SO_4 + C_6H_5O-SO_2-OK.$$

Das alkoholische Filtrat liefert nach dem Einmengen eine weitere Krystallisation; das pyroschwefelsaure Kali erhält man aus dem sauren schwefelsauren durch Erhitzen in der Platinschale bis sich Dämpfe von Schwefelsäure zu zeigen beginnen.

b) Darstellung aus Harn. Der nach reichlichem innerlichen oder äusserlichen Gebrauch von Carbolsäure entleerte Harn wird zum Syrup verdampft, mit absolutem Alkohol aufgenommen, das Filtrat zur Entfernung von Harnstoff mit alkoholischer Oxalsäurelösung gefällt, mit dem gleichen Volumen Aether versetzt, filtrirt und mit kohlensaurem Kali neutralisirt; die wieder verdunstete Lösung erstarrt nach einiger Zeit zu einem Krystallbrei, aus welchem durch Umkrystallisiren das phenolschwefelsaure Kali vollkommen rein gewonnen wird.

3. *Eigenschaften.* So dargestellt bildet das phenolschwefelsaure Kali kleine glänzende Blättchen, in 7 Th. Wasser von 15° löslich, kaum löslich in kaltem absolutem Alkohol, leichter löslich in heissem. Beim Aufbewahren zersetzt es sich leicht partiell; unter absolutem Alkohol hält es sich lange Zeit unverändert.

Die wässerige Lösung des Salzes giebt keine Schwefelsäurereaction, bleibt mit Chlorbaryum durchaus klar. Kocht man sie aber unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure, so tritt eine vollständige Spaltung der Phenolschwefelsäure in Phenol und Schwefelsäure ein. Die Lösung giebt nunmehr mit Chlorbaryum einen weissen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt und das Destillat enthält Phenol. Selbst sehr verdünnte Mineralsäuren bewirken diese Zersetzung ziemlich schnell beim Erwärmen, dagegen wirkt Essigsäure, selbst beim Erwärmen, nur sehr wenig auf das Salz ein, im Harn noch weniger, wie in einer wässerigen Lösung.

Gegen Alkalien, sowie gegen Fäulniss ist das phenolschwefelsaure Kali sehr resistent. Erhitzt man das phenolschwefelsaure Kali auf 150 bis 160°, so tritt unter Schmelzung eine vollkommene Zersetzung

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 1907.

ein. Die Hauptmasse des Salzes geht durch sog. moleculare Umlagerung in paraphenolsulfosaures Kali über, dessen Lösung durch Eisenchlorid intensiv blau gefärbt wird, während das phenolschwefelsaure Kali keine Reaction mit Eisenchlorid giebt. Der Unterschied in der Constitution beider Salze ist folgender. Die Phenolschwefelsäure entspricht der Aetherschwefelsäure, die aromatische Gruppe hängt also nicht direct mit der SO_2-Gruppe zusammen, sondern mittelst eines O-Atomes; in der Phenolsulfosäure hängt dagegen die aromatische Gruppe direct mit der SO_2-Gruppe zusammen.

Phenolschwefelsäure $SO_2\langle{}^{OC_6H_5}_{OH}$ Phenolsulfosäure $SO_2\langle{}^{C_6H_4OH}_{OH}$

Die Zersetzung der Phenolschwefelsäure durch Salzsäure erfolgt unter Wasseraufnahme nach der Gleichung

$$SO_2\langle{}^{OC_6H_5}_{OH} + H_2O = SO_2\langle{}^{OH}_{OK} + C_6H_5OH$$

Da die Phenolsufosäure auch nicht selten Phenolschwefelsäure genannt wird, so kann man die Phenolschwefelsäure Baumann's auch Phenylätherschwefelsäure nennen, um so mehr, als dieser Name gleichzeitig die chemische Constitution andeutet.

Das Phenol (Carbolsäure, Phenylalkohol $C_6H_5 . OH$. Mol. Gew. 94), durch ein ziemlich umständliches Verfahren aus den bei der Leuchtgasfabrikation entfallenden schweren Steinkohlentheerölen dargestellt, bildet grosse farblose, die Haut stark ätzende Prismen, schmilzt bei 40°, siedet bei 182 bis 183°. löst sich in etwa 20 Th. Wasser, leicht in Alkohol und Aether. Der Hydroxylwasserstoff des Phenols ist durch Metalle und Säureradicale vertretbar. Die Verbindungen des Phenols mit den Alkalimetallen bilden sich beim Auflösen des Phenols in Kalilauge resp. Natronlauge: C_6H_5OK resp. C_6H_5ONa.

Das Phenol ist ausgezeichnet durch eine Reihe von Reactionen, welche seine Erkennung selbst in sehr verdünnten wässrigen Lösungen ermöglichen.

1) Auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht eine tiefblaue Färbung. Die gleiche Reaction geben viele Phenolderivate; Säuren heben die Färbung auf.

2) Setzt man zu einer wässrigen Phenollösung etwa $^1/_4$ des Vol. Ammoniak, dann einige Tropfen Chlorkalklösung (Lösung von 1 : 20) und erwärmt gelinde, nicht bis zum Sieden, so tritt schöne Blaufärbung resp. bei geringem Gehalt Grünfärbung ein; in ersterem Fall erfolgt die Färbung sofort, in letzterem erst nach einigen Minuten.

3) Erhitzt man eine selbst sehr verdünnte Lösung von Phenol mit Millon'schem Reagens zum Kochen, so färbt sich die Mischung intensiv roth, bei grösserer Concentration entsteht auch dunkelrother Niederschlag (Plugge[1]), die Reaction ist noch bei 1 : 60,000 sehr

---

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 11. S. 173.

deutlich. Die gleiche Reaction geben fast alle Benzolderivate, welche eine Hydroxylgruppe im aromatischen Kern enthalten (O. Nasse[1]).

4) Versetzt man eine verdünnte wässrige Phenollösung mit Bromwasser, so entsteht sofort oder bei grösserer Verdünnung erst allmälig ein gelblichweisser krystallinischer Niederschlag von Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$ (Landolt l. c.). Derselbe ist sehr geeignet zur quantitativen Bestimmung des Phenols: 331 Th. entsprechen 94 Th. Phenol.

Ausser dem Phenol und Kresol wird auch Salicylsäure in wässriger Lösung durch Brom gefällt, ebenso die im Harn vorkommenden aromatischen Oxysäuren, das Indol und die Kynurensäure. Für die Harnuntersuchung kommt nur die Salicylsäure in Betracht, da die anderen Körper entweder im Harn nicht vorkommen, oder nicht mit Wasserdämpfen flüchtig sind. Die Trennung des Phenols von Salicylsäure geschieht zweckmässig so, dass man das saure Destillat mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt und mit Aether schüttelt. Derselbe nimmt nur Phenol auf und hinterlässt es beim Verdunsten oder Abdestilliren bei niedriger Temperatur.

Das „Phenol" des menschlichen Harns, ebenso wie das des Pferdeharns besteht nur zum Theil aus Phenol, zum grösseren Theil vielmehr aus Kresol, dem nächst höherem Homologen des Phenols. Das Phenol des Pferdeharns besteht nach Baumann und C. Preusse[2]) zum überwiegenden Theil aus Kresol, zum kleineren aus Phenol. Das Kresol ist grösstentheils Parakresol, zum kleineren Theil Orthokresol mit Spuren von Metakresol (nach einer späteren Angabe von Baumann[3]) ist das Vorkommen anderer Kresole neben Parakresol zweifelhaft). Das Phenol pathologischen menschlichen Harnes ist nach Brieger[4]) überwiegend Parakresol, enthält daneben kleine Mengen Phenol und höchstens Spuren von Orthokresol.

4. *Der Nachweis der Phenolschwefelsäure im Harn* läuft stets auf die Constatirung der beiden Spaltungsproducte: des Phenols und der Schwefelsäure hinaus, da die Darstellung des Salzes selbst aus dem Harn nur gelingt, wenn er sehr reich daran ist und Reactionen für die unzersetzte Verbindung nicht existiren. Man muss also nachweisen, dass beim Kochen des Harnes mit verdünnten Säuren Phenol und Schwefelsäure auftreten. Um die Neubildung von Schwefelsäuren nachweisen zu können, muss man natürlich vorher die „präformirte" Schwefelsäure entfernen, die der Harn in Form von Salzen enthält. Dieses geschieht nach E. Baumann dadurch, dass man den Harn mit Essigsäure ansäuert und mit Chlorbaryum im Ueberschuss versetzt, erwärmt und filtrirt. Das Filtrat ist schwefelsäurefrei; kocht man dasselbe nach starkem Ansäuern mit Salzsäure, so scheidet sich bei Gehalt von Phenolschwefelsäure auf's Neue schwefelsaurer Baryt aus. Diese Ausscheidung ist aber an sich nicht beweisend, da

[1]) Sitzungsber. der naturf. Ges. zu Halle 1879. 8. März.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 355.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 252.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 204.

nach Baumann der Harn auch andere gepaarte Schwefelsäure enthält. Man muss also die saure Flüssigkeit destilliren und im Destillat Phenol nachweisen. Da nach Baumann das Phenol im Harn stets an Schwefelsäure gebunden ist, so kann man sich in den meisten Fällen mit dem Nachweis von durch starke Säuren abspaltbaren Phenol begnügen. Das Verfahren ist danach sehr einfach. Man versetzt 200 Cub.-Ctm. Harn mit 40 Cub.-Ctm. officineller Salzsäure und destillirt etwa 150 Cub.-Ctm. ab; das meist etwas trübe Destillat wird filtrirt und mit Bromwasser bis zu bleibender Gelbfärbung versetzt: Trübung resp. allmälig krystallinisch werdender Niederschlag beweist Phenol.

Sehr geringe Mengen Phenol können indessen der Fällung mit Bromwasser entgehen. Handelt es sich darum, zu entscheiden, ob Spuren von Phenol da sind oder nicht, so destillirt man zweckmässig mit verdünnter Schwefelsäure und prüft das Destillat durch Kochen mit Millon'schem Reagens. Salzsäure ist zu vermeiden, da sie die Reaction stört.

Wo auch nur eine entfernte Möglichkeit besteht, dass der Harn mit Carbolsäure verunreinigt ist — eine Möglichkeit, die bei der umfangreichen Anwendung der Carbolsäure nicht fern liegt — muss man sich stets überzeugen, dass der mit einigen Tropfen Essigsäure versetzte Harn kein carbolsäurehaltiges Destillat giebt. Ist es der Fall, so enthält der Harn Phenol als solches, da nach Baumann Essigsäure nicht zersetzend auf die Phenolschwefelsäure einwirkt und man muss dann diese freie Carbolsäure durch Destilliren vorher unter schwachem Ansäuern mit Essigsäure entfernen, ehe man mit Salzsäure destillirt.

Bei voraussichtlich sehr geringem Gehalt an Phenolschwefelsäure ist es nach J. Munk[1]) nothwendig, den Harn vor der Destillation mit Säuren bei alkalischer Reaction im Wasserbad auf ein geringes Volumen, etwa $^1/_8$, zu concentriren. Man reducirt so den durch die Löslichkeit des Tribromphenols bedingten Fehler auf ein Minimum.

5. *Zur quantitativen Bestimmung des Phenols* im Harn benutzt man wohl allgemein nach dem Vorschlage Landolt's[2]) die Fällung mit Bromwasser. Man versetzt etwa ein Viertel der Tagesquantität oder bei grösserem Phenolgehalt entsprechend weniger mit $^1/_5$ des Volumens Salzsäure, destillirt so lange, als Proben des Destillates mit Bromwasser noch Trübung geben und filtrirt das gesammte Destillat, giebt die Proben hinzu und versetzt mit Bromwasser bis zur bleibenden Gelbfärbung. Man hüte sich vor zu starkem Bromzusatz, da sich alsdann bromreichere, also phenolärmere, Verbindungen bilden (nach Benedict Tribromphenolbrom $C_6H_2Br_3OBr$), welche sich dem Tribromphenol beimischen. Nach etwa 6stündigem Stehen sammelt man den Niederschlag auf einem über Schwefelsäure getrockneten, gewogenen

[1]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. Suppl. f. 1880. S. 22.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 770.

[3]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 199. S. 127.

Filter, wäscht mit schwach bromhaltigem Wasser aus, und trocknet über Schwefelsäure im Dunkeln bis zur annähernden Gewichtsconstanz. Trocknen im Vacuum ist nicht rathsam, da das Tribromphenol ziemlich flüchtig ist.

Wenn es sich, wie häufig, ja bei pathologischem Harn gewöhnlich, um Kresol handelt, ist die Bestimmung mit kleinen Fehlern behaftet. Aus wässriger Lösung von Parakresol fällt nämlich, wie Baumann und Brieger[1]) gefunden haben, Bromwasser eine Verbindung, welche annähernd 4 At. Brom enthält: $C_7H_4Br_4O$. Bei Gegenwart von freiem Brom wandelt sich indessen dieser Niederschlag unter Entwicklung von Kohlensäure in Tribromphenol um. Baumann und Brieger rathen, den Niederschlag vor dem Filtriren 2 bis 3 Tage stehen zu lassen.

Koppeschaar[2]) hat vorgeschlagen, das Phenol durch Titriren zu bestimmen, indem man die Lösung mit einem Ueberschuss von Bromwasser von bekanntem Gehalt versetzt, vom Bromniederschlag abfiltrirt und den Bromgehalt des Filtrates bestimmt. Die Differenz ergiebt die Menge des an das Phenol gebundenen Brom. Gegen diese Methode ist indessen einzuwenden, dass bei Ueberschuss von Brom sich bromreichere Verbindungen bilden, wie bereits erwähnt.

In neuester Zeit empfiehlt Giacosa[3]) folgendes Verfahren. Man stellt sich Phenollösungen von bekanntem Gehalt her und ermittelt, wieviel Cub.-Ctm. derselben zur Ausfällung einer abgemessenen Menge verdünnten Bromwassers erforderlich ist. Das Bromwasser befindet sich in einem Kolben mit durchbohrtem Stöpsel, durch die Bohrung setzt man die Bürette mit der Phenollösung direct ein. Zweckmässig giebt man der Phenollösung einen Gehalt von 0,05 pCt. Zur Erkennung noch vorhandenen freien Broms benutzt Giacosa Jodkaliumstärkekleister, der sich in einzelnen Tropfen auf einer weissen Porzellanplatte befindet. Ist die Färbung des Bromwassers nach dem Einfliessen der Phenollösung grösstentheils verschwunden und hat sich das Tribromphenol gut abgesetzt, so nimmt man aus dem Kolben einen Tropfen unter Vermeidung von Tribromphenolkrystallen und setzt ihn zu dem Jodkaliumkleister: ist noch eine Spur freies Brom vorhanden, so tritt Blaufärbung ein unter Bildung von Jodstärke, im anderen Fall bleibt die Färbung aus. Nunmehr wiederholt man die Bestimmung unter Anwendung des in gewöhnlicher Weise aus dem Harn erhaltenen Destillates: man erfährt so leicht durch Vergleichung den Phenolgehalt desselben. Erweist sich nach einer vorläufigen Probe der Phenolgehalt erheblich höher, wie 0,05 pCt., so verdünnt man das Destillat bis zu annähernd diesem Gehalt.

6. *Bildung der Phenolschwefelsäure im Organismus.* In den Magen eingeführtes Phenol geht, wie E. Baumann gefunden hat, beim Menschen und Hunde fast vollständig in Phenolschwefelsäure über, welche durch die Nieren ausgeschieden wird. Der Harn enthält keine Spur freies oder an Alkalien gebundenes Phenol.

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 804.

2) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 15. S. 233.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6. S. 43.

Nach Versuchen von Tauber[1]), Schaffer[2]) und Auerbach[3]) verschwindet ein wechselnder Antheil des Phenols, durchschnittlich etwa die Hälfte, im Organismus. E. Baumann und C. Preusse[4]) fanden als Oxydationsproducte desselben Hydrochinon und Brenzcatechin in Form von gepaarter Schwefelsäure im Harn.

In dem Masse, als der Harn gepaarte Schwefelsäuren enthält, tritt die präformirte, in Form von Salzen im Harn enthaltene Schwefelsäure an Menge zurück, sodass sie bei reichlicher Aufnahme von Phenol fast gänzlich verschwindet. Ein solcher Harn giebt mit Essigsäure und Chlorbaryum nur eine leichte wolkige Trübung (während sonst ein dicker weisser Niederschlag von schwefelsaurem Baryt entsteht), das Filtrat dagegen beim Kochen mit Salzsäure eine Ausscheidung von schwefelsaurem Baryt. Das völlige oder fast völlige Verschwinden der präformirten Schwefelsäure aus dem Harn von Kranken, die äusserlich oder innerlich mit Carbolsäure behandelt worden, ist stets ein Zeichen, dass der Kranke an der Grenze seiner Aufnahmefähigkeit für Carbolsäure angelangt ist, ohne nachtheilige Folgen nicht mehr aufnehmen kann. Das Phenol ist ein heftiges Gift, phenolätherschwefelsaures Salz, wie Baumann festgestellt hat, unschädlich. Durch die Bindung an Schwefelsäure wird also das resorbirte Phenol für den Organismus unwirksam. Baumann hat ferner gefunden, dass in einem solchen Fall, wo es an Schwefelsäure zur Bindung des Phenols im Organismus mangelt, die Schwefelsäure von eingegebenem schwefelsaurem Natron hierzu verwendet wird, sodass das schwefelsaure Natron ein directes Gegengift gegen das Phenol ist.

Bei sehr reichlicher Zufuhr von Phenol erhält man durch Destillation des Harns mit Säure mehr Phenol, als der abgespaltenen Schwefelsäure entspricht, der Harn enthält also unter Umständen noch eine zweite phenolbildende Substanz. — Dieselbe besteht nach Schmiedeberg[5]) aus einem Gemisch von Phenylglycuronsäuren.

Der Umstand, dass eingeführtes Phenol in Phenolschwefelsäure übergeht, macht es von vorneherein wahrscheinlich, dass auch die Bildung der normalen Phenolschwefelsäure in zwei Phasen verläuft, von denen die eine die Bildung des Phenols, die andere die Vereinigung desselben mit Schwefelsäure umfasst.

Was die Bildung des Phenols resp. Kresols betrifft, so erfolgt sie ohne Zweifel normaler Weise in dem Darmkanal und zwar aus dem in den unteren Abschnitten des Darmes der fauligen Zersetzung unterliegenden Eiweiss. Auf die Entstehung im Darmkanal wiesen zuerst Beobachtungen von E. Salkowski[6]) hin, der in Fällen von Ileus

---

[1]) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 2. S. 366.

[2]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 18. S. 282.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 226.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 156.

[5]) Arch. f. exp. Path. Bd. 14. S. 307.

[6]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 818 und Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 842.

einen ausserordentlich hohen Phenolgehalt im Harn fand. Auch nach Unterbindung des Darms bei Hunden sah derselbe regelmässig phenolbildende Substanz in dem vorher phenolfreien Harn auftreten (bis zu 0,3 Grm. Phenol p. d.). Auch das Erbrochene enthielt Phenol. Nach dem Auftreten des Phenols bei Hindernissen in der Fortbewegung des Darminhaltes war es von vorneherein nicht unwahrscheinlich, dass die Bedingungen für die Entstehung des Phenols dieselben seien, wie für das Indol und Indican, indessen waren doch auch andere Deutungen denkbar. Baumann[1]) wies erst nach, dass das Eiweiss bei der Fäulniss Phenol liefert, Brieger[2]) fand dasselbe in menschlichen Faeces.

Der normale Vorgang ist also der, dass sich im Darm Phenol und Kresol durch Fäulniss aus Eiweiss abspaltet: der grössere Theil wird resorbirt, verbindet sich mit Schwefelsäure und erscheint als phenolschwefelsaures Kali im Harn, der kleinere Theil wird mit den Faeces unverändert ausgeschieden. Als Zwischenstufen zwischen Eiweiss und Phenol treten Tyrosin und aromatische Oxysäuren auf.

Ob auch das Phenol des Harns der grossen Pflanzenfresser ausschliesslich aus dem Eiweiss stammt, konnte nach den Versuchen von Baumann bei den kleinen Mengen des erhaltenen Phenols zweifelhaft sein. In späteren Versuchen wurden aber so grosse Mengen Phenol erhalten (so in den Versuchen von H. und E. Salkowski bis zu 2 pCt. des Eiweiss), dass bei der normaler Weise stattfindenden Stagnation im Darm des Pflanzenfressers das Phenol des Harns ohne Zwang auf die Zersetzung des Eiweiss zurückgeführt werden kann.

Ueber den Ort der Synthese haben E. Baumann und Christiani[3]) Versuche angestellt, ohne zu einer bestimmten Entscheidung zu gelangen, jedenfalls erfolgte dieselbe nicht ausschliesslich in den Nieren. W. Kochs[4]) beobachtete auch die Bildung kleiner Mengen Phenolschwefelsäure beim Digeriren von Leber und Nieren mit Blut, welches mit Phenol und schwefelsaurem Natron versetzt war.

7. *Die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Phenols resp. Kresols* beträgt beim Menschen unter normalen Verhältnissen nach J. Munk 0,017 bis 0,051 Grm. In sehr vermehrter Menge wird Phenol ausgeschieden bei Hindernissen in den Fortbewegungen des Darminhaltes bis zu 0,315 Grm. (E. Salkowski), sowie in solchen Fällen, in denen eine Fäulniss von Eiweiss an anderen Körperstellen stattfindet, jauchende Abscesse etc. bis zu 0,6 Grm. (L. Brieger). Ausser in diesen Fällen, in denen die Vermehrung verständlich ist, hat man aber auch Vermehrung beobachtet in anderen Fällen, die vorläufig keine Erklärung zulassen. Betreffs der genaueren Daten über die pathologische Phenolausscheidung vgl. den 2. Theil.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 685 (1877).
[2]) Ebendas. S. 1027.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 353.
[4]) Pflüger's Arch. Bd. 20. S. 64.

§ 19. Kresolschwefelsäure $SO_2\langle{}^{OC_7H_7}_{HO}$.

Moleculargénéral 188.

Kresolschwefelsaures Kali hat Baumann aus den schwerer löslichen Antheilen des Rohsalzes der Aetherschwefelsäuren aus Pferdeharn durch Umkrystallisiren rein erhalten, ebenso auch auf demselben Wege wie das phenolschwefelsaure Kali aus dem, aus Pferdeharn gewonnenen Kresol und pyroschwefelsaurem Kali dargestellt. Betreffs des Kresols des Pferdeharns vgl. oben beim Phenol. Auch das Phenol des pathologischen Harns ist nach Brieger grösstentheils Kresol.

§ 20. Die Aetherschwefelsäuren der Dioxybenzole.

Ebenso wie aus dem Phenol, hat E. Baumann[1]) auch aus allen drei Dioxybenzolen: dem Resorcin, Brenzcatechin und Hydrochinon, Aetherschwefelsäuren auf ähnlichem Wege, wie beim Phenol, künstlich dargestellt. Sie bilden zwei Reihen von Aethersäuren von den Formeln

$$C_6H_4\langle{}^{O-SO_2-OH}_{O-SO_2-OH} \quad \text{und} \quad C_6H_4\langle{}^{OH}_{O-SO_2-OH}.$$

Vom Hydrochinon wurde nur die monätherschwefelsaure Verbindung erhalten.

Baumann und Herter[2]) haben ferner für das Brenzcatechin und Resorcin, Mering[3]) für das Hydrochinon festgestellt, dass sie beim Eingeben den Körper als Aetherschwefelsäuren verlassen. Der Harn enthält weit mehr gepaarte Schwefelsäuren wie normal und die Dioxybenzole sind nicht direct, sondern erst nach dem Behandeln des Harns mit Salzsäure nachzuweisen, welche eine Spaltung der gepaarten Säure bewirkt. Schüttelt man alsdann den Harn mit Aether, so nimmt dieser das Brenzcatechin etc. auf.

Eine besondere Besprechung verdient noch das Brenzcatechin und die Brenzcatechinschwefelsäure wegen ihres häufigeren Vorkommens im Harn.

Brenzcatechin (Pyrocatechin, Oxyphensäure) $C_6H_4\langle{}^{OH}_{OH}$.

Moleculargewicht 112.

1. Bildung. Das Brenzcatechin entsteht bei der trocknen Destillation der Catechusäure, Protocatechusäure, der Oxysalicylsäure und vieler Pflanzenextracte (Catechu, Kino etc.). Es bildet sich ferner aus Phenolsulfosäure beim Schmelzen mit Kali und bei längerem

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 1911.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 244.

3) Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 276.

Erhitzen von Cellulose und anderen Kohlenhydraten mit Wasser auf 200° (Hoppe-Seyler[1]).

2. *Eigenschaften.* Das Brenzcatechin krystallisirt in quadratischen Prismen, die in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich sind; aus der wässrigen Lösung geht es beim Schütteln mit Aether leicht in diesen über, auch wenn man die Lösung vorher alkalisch macht. Es schmilzt bei 112°, sublimirt, höher erhitzt, in farblosen, glänzenden Blättchen. Die wässrige Lösung zeigt eine Reihe characteristischer Reactionen:

1) Versetzt man dieselbe vorsichtig mit einer verdünnten Eisenchloridlösung, so färbt sie sich grün, fügt man nun eine Spur Ammoniak oder besser eine Spur Weinsäure und alsdann Ammoniak hinzu, so geht die grüne Farbe in Violet über. Ansäuern mit Essigsäure ruft die grüne Farbe wieder hervor.

2) Zugesetztes Silbernitrat in ammoniakalischer Lösung wird schon in der Kälte zu metallischem Silber reducirt.

3) Macht man die Lösung alkalisch, so färbt sie sich unter Sauerstoffaufnahme an der Oberfläche erst grün, dann braun und schwarz, besonders schnell beim Schütteln.

4) Durch essigsaures Blei wird das Brenzcatechin gefällt, das Filtrat giebt keine Reactionen mehr.

Die Brenzcatechinschwefelsäure ist bisher nur in Form des Kaliumsalzes bekannt, und zwar als Mono- und Diätherschwefelsäure. Beide sind von E. Baumann auf ähnliche Weise, wie die entsprechenden Verbindungen des Phenols künstlich erhalten, aus Harn dagegen noch nicht als solche dargestellt.

Das Kaliumsalz der Diätherschwefelsäure bildet ein weisses, in absolutem Alkohol unlösliches Krystallpulver. Die wässrige Lösung giebt keine Reaction mit Eisenchlorid. Das Kaliumsalz der Monoätherschwefelsäure krystallisirt aus der alkoholischen Lösung beim Verdunsten in glänzenden Blättchen, die in Wasser leicht löslich sind. Die Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violet.

3. *Vorkommen und Nachweis.* Das Brenzcatechin wurde zuerst von Epstein und J. Müller[2]) in dem Harn eines Kindes gefunden, ner sich an der Luft allmälig dunkel färbte, schnell beim Schütteln dach Zusatz von Alkali. Zum Nachweis extrahirten Epstein und Müller den eingedampften Harn mit absolutem Alkohol, verdunsteten den Auszug und schüttelten mit Aether aus. Der nach dem Verdunsten des Aetherauszuges bleibende Rückstand wurde mit Wasser behandelt, die Lösung gab die characteristischen Reactionen des Brenzcatechins. E. Baumann[3]) fand dann Brenzcatechin als sehr häufigen, fast constanten Bestandtheil des Pferdeharns. Zum Nachweis wurden 250 Cub.-Ctm. frischer Pferdeharn mit Essigsäure angesäuert, mit

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 15 u. 346.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 62. S. 554.

[3]) Pflüger's Arch. Bd. 12. S. 63.

Aether geschüttelt, der Aetherauszug abdestillirt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit einigen Tropfen essigsaurem Blei versetzt, das Filtrat mit kohlensaurem Ammon neutralisirt und mit Bleiacetat gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltrirt, gewaschen und durch Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat von Schwefelblei, um die noch vorhandenen Säuren zu entfernen, mit kohlensaurem Baryt neutralisirt und wiederholt mit Aether geschüttelt, die Aetherauszüge verdunstet: der Rückstand in Wasser gelöst, diente zu den Reactionen. Der Pferdeharn enthält nach Baumann ausserdem noch eine Substanz, welche beim Behandeln mit Salzsäure Brenzcatechin liefert, wahrscheinlich Brenzcatechinschwefelsäure. Kleine Mengen von Brenzcatechin kommen nach Baumann häufig auch in normalem menschlichen Harn vor. Alle Harne, die Brenzcatechin enthalten, färben sich von der Oberfläche her unter Aufnahme von Sauerstoff dunkel. Welche Substanzen dabei entstehen, ist nicht näher bekannt.

Wahrscheinlich identisch mit Brenzcatechin ist das Alkapton von Boedecker und P. Fürbringer[1]). Auch in einem von R. Fleischer[2]) untersuchten Harn nach Salicylsäuregebrauch war wahrscheinlich Brenzcatechin enthalten.

4. *Ueber die Bildung des Brenzcatechins* im Körper sind Versuche angestellt von C. Preusse[3]). P. fand, dass die Protocatechusäure bei der Pankreasfäulniss in Brenzcatechin und Kohlensäure zerfällt nach der Gleichung:

$$C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\CO_2H\end{cases} = C_6H_4\begin{cases}OH\\OH\end{cases} + CO_2$$

Ebenso konnte in dem wässrigen Auszug der Blätter des wilden Weins nach der Fäulniss Brenzcatechin nachgewiesen werden. Dem entsprechend fand P. auch Brenzcatechin in dem Harn von Kaninchen nach Einspritzung eines wässrigen Auszuges der Blätter von wildem Wein in den Magen.

Das Brenzcatechin selbst unterliegt einer weiteren Oxydation im Organismus nicht; schon nach dem Eingeben von 4 bis 5 Milligr. Brenzcatechin war dasselbe im Kaninchenharn nachzuweisen (de Jonge[4]).

§ 21. Aromatische Oxysäuren.

1. *Vorkommen.* Schüttelt man mit Mineralsäure angesäuerten normalen menschlichen Harn mit Aether aus, verdunstet den Auszug und nimmt mit Wasser auf, so färbt sich die wässrige Lösung nach den Beobachtungen E. Baumann's[5]) beim Kochen mit Millon'schem

[1]) Berlin. klin. Wochenschr. 1875. No. 24 u. 28.

[2]) Ebendas. No. 39 u. 40.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 324 u. 329.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 185.

[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 1450.

Reagens röthlich bis intensiv roth. Diese auch in Thierharnen sehr verbreitete Reaction deutet auf die Gegenwart aromatischer Oxysäuren hin. Aus sehr grossen Mengen frischen menschlichen Harn gelang es B., Paraoxyphenylessigsäure in zu Analysen hinreichender Menge rein zu erhalten[1]).

25 Liter Harn wurden auf etwa $1\frac{1}{2}$ Liter eingedampft, mit Essigsäure stark angesäuert, mit Aether unter Alkoholzusatz ausgeschüttelt, die Auszüge abdestillirt, die Essigsäure verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mehrmals mit reinem Aether geschüttelt. Der beim Verdunsten dieses Aetherauszuges bleibende Rückstand wurde mit wenig Wasser extrahirt, aus dem Filtrat durch Bleiacetat Farbstoff und stickstoffhaltige Säuren entfernt. Das Filtrat von diesem Niederschlag wurde mit basischem Bleiacetat gefällt, der Niederschlag durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat vom Schwefelblei mit Aether ausgeschüttelt. Der beim Verdunsten des Aetherauszuges bleibende Rückstand erstarrte in der Kälte nach 1 bis 2 Tagen zu einer Krystallmasse, aus der durch Umkrystallisiren aus Wasser und heissem Benzol die Säure rein erhalten wurde.

Die Paraoxyphenylessigsäure $C_6H_4\begin{cases}OH \\ CH_2 . COOH\end{cases}$ ist von H. und E. Salkowski[2]) entdeckt und zuerst als Fäulnissproduct der Hornsubstanz aufgefunden. Später wurde sie von denselben Autoren auch bei der Fäulniss von Serumalbumin und gleichzeitig von E. Baumann bei der Fäulniss des Tyrosins erhalten[3]). H. Salkowski[4]) erhielt die Säure künstlich aus Paramidophenylessigsäure durch Behandeln mit salpetriger Säure und stellte die Identität der synthetischen Paraoxyphenylessigsäure mit der aus Horn und Eiweiss erhaltenen Säure fest.

2. *Darstellung.* Aus gefaulten Materialien wurde die Paraoxyphenylessigsäure dargestellt durch Aufnahme der bei langdauernder Fäulniss gebildeten Säuren in Aether, Entfernung der fetten Säuren durch Ueberführung in das Baryumsalz, der flüchtigen aromatischen Säuren durch Destillation im Dampfstrom.

3. *Eigenschaften.* Die Paraoxyphenylessigsäure ist ziemlich leicht löslich in kaltem Wasser, sehr leicht in heissem, ebenso sehr leicht in Alkohol und Aether; dagegen schwerlöslich in Benzol, sich aus der heissen Lösung beim Erkalten fast vollständig abscheidend. Sie krystallisirt aus Wasser in prismatischen, meist flachen, äusserst spröden Nadeln, die bei 148° schmelzen. Die wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine wenig intensive Färbung, welche im ersten Moment grauviolet erscheint, sich aber sofort in ein schmutziges Graugrün umwandelt; mit Bromwasser giebt sie eine gelbliche Trübung,

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 279 und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 306.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 650.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 1450.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 1438.

die sich allmälig zu einem Niederschlag verdichtet. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Die neutralen Lösungen werden durch Kupfer-Zink- und Cadmiumsulfat nicht gefällt, wohl aber durch Silbernitrat und wenn sie nicht zu verdünnt sind, auch durch Bleiacetat. Die wässrige Lösung der Säure giebt intensive Rothfärbung beim Kochen mit Millon'schem Reagens.

Mitunter erhielt Baumann ausser Paroxyphenylessigsäure noch eine Säure, die höchstwahrscheinlich Hydroparacumarsäure war: $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CH_2 - CH_2 - COOH \end{matrix}$. Diese Säure vom Schmelzpunkt 127°, in ihren Eigenschaften der vorigen Säure ähnlich, jedoch leichter löslich in Wasser, ist von Hlasiwetz entdeckt[1], von E. Baumann aus dem Tyrosin durch Fäulniss erhalten. Die Entstehung dieser Säure aus dem Eiweiss ist bereits früher S. 26 erwähnt. Nach dem Eingeben von Parahydrocumarsäure erhielt Baumann nur einen Theil wieder, daneben kleine Mengen Phenol.

In pathologischen phenolhaltigen Harnen fanden sich Oxysäuren in vermehrter Menge, ebenso in einem Fall von Phosphorvergiftung. Im Harn sind die Säuren nur zum Theil als Salze, zum Theil in Form gepaarter Schwefelsäuren enthalten.

§ 22. Indican. Indoxylschwefelsaures Kali $C_8H_6NKSO_4$.

1. Vorkommen indigobildender Substanz. Es ist schon lange bekannt, dass mancher menschliche Harn mit Salzsäure stark angesäuert, sich blau färbt und allmälig ein blaues Pigment absetzt. Sicherer[2]) fand dasselbe in einem Fall vollkommen übereinstimmend mit Indigoblau, es war unlöslich in Wasser, Säuren, Alkalien, etwas löslich mit blauer Farbe in Alkohol und Aether, sublimirte beim Erhitzen in purpurfarbenen Prismen, löste sich in concentrirter Schwefelsäure etc. Virchow[3]) beobachtete wiederholt spontane Ausscheidung eines krystallinischen blauen Farbstoffes an der Oberfläche eiweisshaltiger Harne. Heller nannte diesen Farbstoff, der auch in fein vertheilter Form mitunter im Harn, namentlich von Leberkranken, vorkommt, Uroglaucin, doch wurde er wohl allgemein für Indigo oder ein dem Indigo sehr nahe stehendes Pigment gehalten. Schunk[4]) wies dann nach, dass der menschliche Harn meistens eine indigoliefernde Substanz enthält.

2. Zum Nachweis von indigobildender Substanz fällt man nach Schunk den Harn mit basischem Bleiacetat, filtrirt und versetzt das Filtrat mit Ammoniak. Behandelt man den abfiltrirten und ausgewaschenen Niederschlag mit rauchender Salzsäure, so löst er sich unter Zurücklassung von Chlorblei auf; aus dem Filtrat setzt sich allmälig

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 142. S. 353.

[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 90. S. 120.

[3]) Verhandl. d. Würzb. phys.-med. Ges. Bd. 2. S. 303.

[4]) Philosoph. Magaz. Bd. 14. S. 288.

neben Chlorblei Indigoblau, oft krystallinisch ab. Hoppe-Seyler[1]) fand dasselbe Verhalten nicht allein für Menschenharn, sondern auch für den Harn verschiedener Fleischfresser und Pflanzenfresser und stellte ausserdem fest, dass zur Indigobildung beim Behandeln des Niederschlages mit Salzsäure die Gegenwart von Sauerstoff erforderlich ist.

3. *Darstellung von Indigoblau.* $C_{16}H_{10}N_2O_2$. Feingepulverter käuflicher Indigo (im Grossen aus verschiedenen Indigofera-Arten oder Isatis tinctoria gewonnen) wird in einem verschlossenen Gefäss mit Alkali und stark reducirenden Substanzen — Traubenzucker, Ferrosulfat etc. — behandelt. Das Indigoblau geht dabei unter Aufnahme von Wasserstoff in Indigoweiss $C_{16}H_{12}N_2O_2$ über, das sich in dem Alkali mit gelblicher Farbe auflöst, während die Verunreinigungen ungelöst bleiben. Giesst man die Lösung in verdünnte Salzsäure, so entsteht bei Abschluss der Luft ein reiner weisser, bei Luftzutritt ein durch beigemischtes Indigoblau grünlich gefärbter Niederschlag, welcher beim Schütteln mit Luft unter Aufnahme von Sauerstoff allmälig in Indigoblau übergeht.

$$C_{16}H_{12}N_2O_2 + O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + H_2O.$$

4. *Eigenschaften.* So dargestellt, bildet das Indigoblau ein tiefblaues Pulver, das beim Drücken kupferrothen Glanz annimmt, ist unlöslich in Wasser, sehr wenig löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, etwas mehr in heissem Anilin, aus dem es sich beim Erkalten zum grössten Theil krystallinisch ausscheidet. Beim Erhitzen geht das Indigoblau ohne vorherige Schmelzung in Gasform über und sublimirt. Erwärmt man auf einem Uhrglas oder einer Metallschale ausgebreiteten fein gepulverten Indigo vorsichtig, so bedeckt sich die Oberfläche des Pulvers alsbald mit einem Haufwerk purpurfarbener Krystalle von Indigoblau; ein Theil des Indigos verkohlt dabei aber stets. Beim Erhitzen im Reagensglas beobachtet man purpurrothen Dampf, ähnlich dem Joddampf.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Indigoblau unter Bildung von Indigoblauschwefelsäure und Phönicinschwefelsäure auf. Das Gemisch der Natronsalze beider Säuren, verunreinigt mit schwefelsaurem Natron, stellt den Indigocarmin des Handels dar. Die Lösungen zeigen bei der spectroskopischen Untersuchung einen starken Absorptionsstreifen zwischen den Linien C und D des Spectrums, nahe an D. — Beim Kochen mit Salpetersäure liefert Indigoblau zuerst Isatin $C_8H_5NO_2$, schliesslich Pikrinsäure (Trinitrophenol).

Behandelt man Indigoblau mit stärkeren Reductionsmitteln, so geht es zuerst in Oxindol C_8H_7NO und schliesslich in Indol C_8H_7N über (A. Bayer).

Das Indol C_8H_7N, ein regelmässiges Product der Bacterienfäulniss der Eiweisskörper, ist von W. Kühne zuerst bei diesem Vorgang beobachtet, von Nencki in grösseren Mengen aus Fäulnissmischungen dargestellt. Es bildet in Wasser schwer

[1]) Virchow's Arch. Bd. 27. S. 388.

in Alkohol und Aether leicht lösliche Benzoesäure-artige Blättchen vom Schmelzpunkt 52°. Die wässrige Lösung färbt sich mit verdünnter rauchender Salpetersäure blutroth und giebt bei grösserer Concentration einen flockigen rothen Niederschlag. Es ist ausgezeichnet durch seinen ausgeprägt fäcalen Geruch. Indol selbst kommt im Harn nicht vor, wohl aber in den Fäces (Brieger).

Die indigoliefernde Substanz des Harns ist nach den Untersuchungen von E. Baumann, L. Brieger und Tieman Indoxylschwefelsaures Kali $C_8H_6NKSO_4$.

1. Zur Darstellung[1]) dieser Verbindung diente der nach Einführung von etwa 18 Grm. Indol im Lauf von 5 Tagen entleerte Harn eines Hundes.

Der Harn wurde zur Krystallisation eingedampft. die von Salzen und aus krystallisirtem Harnstoff getrennte Mutterlauge mit Alkohol von 90 pCt. extrahirt, der alkoholische Auszug mit alkoholischer Oxalsäurelösung versetzt, filtrirt, das Filtrat zur Entfernung der überschüssigen Oxalsäure mit alkoholischer Kalilösung versetzt, filtrirt, auf etwa 2 Liter eingedampft und mit dem gleichen Volumen Aether versetzt. Der entstehende syrupöse Niederschlag wurde wiederholt mit starkem Alkokol ausgekocht und mit dem gleichen Volum Aether gefällt. Aus der so gereinigten Lösung schied sich bei Aetherzusatz allmälig indoxylschwefelsaures Kali in krystallinischer Form aus.

2. Eigenschaften. Das Indoxylschwefelsaure Kali bildet blendendweisse glänzende Tafeln und Blättchen, die sich leicht in Wasser, wenig in Alkohol lösen. Beim Erwärmen mit Salzsäure zersetzt sich die Indoxylschwefelsäure, ebenso wie alle anderen Aetherschwefelsäuren, in Schwefelsäure und einen phenolartigen Körper, das Indoxyl, das bisher nicht rein dargestellt ist. Enthält die Säure gleichzeitig Oxydationsmittel wie Eisenchlorid oder Chlorwasser, so wird bei der Spaltung das Indoxyl sofort in Indigo übergeführt.

$$2C_8H_6NKSO_4 + O_2 = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2HKSO_4$$

Indoxylschwefelsaures Kali — Indigoblau — Saures schwefelsaures Kali

Erhitzt man trocknes indoxylschwefelsaures Kali im Reagensglas, so zersetzt es sich unter Bildung purpurrother Dämpfe von Indigo, die sich im kälteren Theil des Glases verdichten.

3. Bildung der Indoxylschwefelsäure im Organismus. Durch die Untersuchungen von Jaffe[2]), die von verschiedenen Seiten (M. Masson[3]) bestätigt wurden, ist es festgestellt, dass der Harn von Thieren, denen Indol in wässriger Lösung unter die Haut gespritzt oder mit dem Futter verabreicht wurde, sehr grosse Menge Indican enthält. Das Indol wird also im Organismus zu Indoxyl oxydirt und dieses

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 255.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 2 und Virchow's Arch. Bd. 70. S. 72.

[3]) Arch. de physiol. norm. et path. 1874. No. 6.

verbindet sich, wie die meisten aromatischen Substanzen, die eine Oxygruppe enthalten, mit Schwefelsäure. Unter normalen Verhältnissen stammt das Indol vorwiegend, vielleicht ausschliesslich, aus dem Darmkanal. Gegen die ausschliessliche Abstammung aus dieser Quelle spricht der allseitig constatirte Gehalt des Hungerharns an Indican. In der Norm ist beim Menschen nach Brieger[1]) die Indolbildung im Darmkanal gering: aus 50 Kilo frischen menschlichen Fäces konnte Brieger kein reines Indol darstellen; sehr viel mehr fand sich in Hundefäces. Experimentell konnte Jaffe eine vermehrte Indicanausscheidung herbeiführen durch Unterbindung des Dünndarms bei Hunden, abhängig von dem Stagniren des Darminhaltes und der vermehrten Indolbildung; die Unterbindung des Dickdarms war dagegen von keinem oder doch sehr geringem Erfolg, augenscheinlich weil es im Dickdarm an Eiweissmaterial zur Bildung des Indols mangelt; ebenso ist in pathologischen Fällen nur bei Hindernissen im Bereich des Dünndarms die Indicanmenge erheblich vermehrt.

4. *Der Nachweis der Indoxylschwefelsäure* läuft stets auf die Bildung von Indigoblau aus derselben hinaus. Hierzu dient Salzsäure und ein Oxydationsmittel, in der Regel Chlorkalklösung (1 : 20 filtrirt) oder unterchlorigsaures Natron.

Die „Indicanprobe nach Jaffe“ wird zweckmässig folgendermassen angestellt: Man versetzt den Harn mit dem gleichen Volumen officineller Salzsäure dann tropfenweise unter starkem Umschütteln mit Chlorkalklösung. Sobald sich eine grünliche Färbung bemerkbar macht, setzt man keine Chlorkalklösung mehr hinzu. Bei irgend stärkerem Indicangehalt färbt sich der Harn bald bläulich, bei sehr starkem Gehalt setzt sich Indigoblau in Flocken ab.

Normaler Harn färbt sich bei Anstellung dieser Probe in der Regel nicht grünlich resp. blau, sondern rothviolet (Skatoxylschwefelsäure nach Brieger). Senator[2]) empfiehlt den Harn nach dem Zusatz des Chlorkalks mit Chloroform zu schütteln, welches das Indigoblau auflöst und sich als blau gefärbte Schicht am Boden des Reagensglases absetzt. Man kann auf diesem Wege den Indicangehalt einigermassen schätzen. Auch Aether kann zum Ausschütteln des Indigoblau's angewendet werden; er bietet den Vortheil, dass er sich schneller absetzt. — Sehr wesentlich ist bei Anstellung der Probe die richtige Bemessung des Chlorkalkzusatzes; ein Zuviel kann das Indigoblau oxydiren, indessen wird im Harn das Indigoblau nicht so leicht oxydirt wie in reinen Lösungen. Statt Chlorkalklösung, die öfters erneuert werden muss, kann man auch dünnes Bromwasser anwenden.

Eiweisshaltiger Harn wird zweckmässig vor Anstellung der Probe durch Aufkochen von Eiweiss befreit. Ist der Harn sehr dunkel, so thut man gut, ihn vor Anstellung der Probe durch Fällung mit Bleiessig zu entfärben.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 1027.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 357.

5. *Quantitative Bestimmung im Menschenharn* nach Jaffe[1]. 1 bis 1½ Liter Harn wird mit Kalkmilch alkalisirt, durch Zusatz von Chlorcalcium die Phosphorsäure vollständig ausgefällt. Filtrat und Waschwasser werden zuerst auf freiem Feuer, schliesslich auf dem Wasserbad bis zum dicken Syrup abgedampft. Dabei muss von Zeit zu Zeit die Reaction der Flüssigkeit geprüft und sobald sie nicht alkalisch ist, etwas kohlensaures Natron hinzugefügt werden. Der syrupöse Rückstand wird mit etwa 500 Cub.-Ctm. starken Alkohol mehrere Minuten erwärmt, in ein Becherglas übertragen, nach 12 bis 24 Stunden filtrirt. Das alkoholische Filtrat wird abdestillirt resp. verdunstet, der Rückstand in einer reichlichen Menge Wasser gelöst und mit einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung unter Vermeidung eines Ueberschusses gefällt. Das Filtrat von Eisenniederschlag wird mit Ammoniak versetzt, zum Kochen erhitzt und nach Entfernung des ausgeschiedenen Eisenoxydhydrats bis zum Volumen von 200 bis 250 Cub.-Ctm. abgedampft.

Es handelt sich nunmehr darum, die Menge des erforderlichen Chlorkalks festzustellen, die von grosser Wichtigkeit ist für den Ausfall der Analyse; namentlich bedingt ein zu geringer Chlorkalkzusatz eine unvollständige Zersetzung des Indicans und demgemäss ein Deficit an Indigo; zur Ermittelung des Chlorkalkzusatzes verfährt Jaffe folgendermassen:

Von der genau abgemessenen Menge der durch das obige Verfahren hergestellten gereinigten Indicanlösung wird ein gleichfalls abgemessener Antheil abgenommen und zu Versuchen darüber verwendet, wie weit die Lösung verdünnt werden kann, um eben noch sichtbare Indicanreaction zu geben. Hat man diesen Punkt ermittelt, so nimmt man zur Zersetzung auf je 10 Cub.-Ctm. der Flüssigkeit halb soviel Tropfen derselben Chlorkalklösung, als die Anzahl der Verdünnungsvolumina beträgt. Wenn also bei 8facher Verdünnung eben noch sichtbare Blaufärbung eintrat, so nimmt man für je 10 Cub.-Ctm. 4 Tropfen Chlorkalklösung, also für 200 Cub.-Ctm. 80 Tropfen mittelst Tropfenzähler etc. Hat man den nöthigen Chlorkalkzusatz festgestellt, so versetzt man die gereinigte Indicanlösung mit dem gleichen Volumen Salzsäure und tropft die ermittelte Menge Chlorkalk hinzu. (Hoppe-Seyler[2]) empfiehlt statt dessen, den Chlorkalk zur Salzsäure zu setzen und die Flüssigkeit mit der chlorhaltigen Salzsäure zu mischen, auch die Mischung lieber in einzelnen Portionen vorzunehmen und diese dann zu vereinigen). Man lässt zur vollständigen Abscheidung des Indigos mindestens 12 Stunden stehen, filtrirt durch ein vorher mit Salzsäure extrahirtes gewogenes Filter von sehr dichtem schwedischen Papier, wäscht mit kaltem, dann mit heissem Wasser, dann mit verdünntem heissen Ammoniak und schliesslich nochmals

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 3. S. 448.

[2]) Handb. d. physiol.-chem. Analyse. 4. Aufl. S. 331.

mit Wasser, trocknet bei 105° und wägt. Die Gewichtsdifferenz ergiebt die Menge des Indigos.

Statt dieses etwas umständlichen Verfahrens hat E. Salkowski[1]) sich zur annähernden Bestimmung des Indigos im Hundeharn und indicanreicheren Menschenharn eines colorimetrischen Verfahrens bedient. Der Harn wird direct mit Salzsäure und Chlorkalk versetzt, dann alkalisch gemacht. Der entstehende Phosphatniederschlag reisst den Indigo mit. Der Niederschlag wird nach dem Auswaschen und Trocknen mit Chloroform ausgekocht.

2 Proben des zu untersuchenden Harns von je 10 Cub.-Ctm. werden in 2 kleinen Bechergläsern mit je 10 Cub.-Ctm. officineller Salzsäure gemischt. Die Probe a mit 0,2, b mit 0,4 Cub.-Ctm. Chlorkalklösung (1:20 filtrirt) versetzt. Es ist leicht zu entscheiden, welche der beiden Proben nach etwa $^1/_2$ Minute stärker gefärbt erscheint: es wird in der Regel die Probe b sein. Man setzt zu Probe a alsdann noch 0,4 Cub.-Ctm. hinzu und falls nun a stärker gefärbt erscheint, zu b 0,4 Cub.-Ctm. in der Art, dass sich die Proben bezüglich ihres Chlorkalkgehaltes stets um 0,2 Cub.-Ctm. unterscheiden. Man gelangt so leicht zu der Grenze, bei welcher die Probe mit grösserem Chlorkalkzusatz nicht mehr dunkler gefärbt erscheint, sondern in Folge von Zerstörung von Indigo heller. Tritt diese Erscheinung beispielsweise bei einem Zusatz von 1,2 Cub.-Ctm. ein, so verwirft man diese Probe und behält die mit 1 Cub.-Ctm. zur Bestimmung. Zur Sicherheit mischt man jetzt nochmals 10 Cub.-Ctm. Harn, 10 Cub.-Ctm. Salzsäure und 1 Cub.-Ctm. Chlorkalklösung.

Diese beiden Proben dienen dann zur Bestimmung: sie werden mit Natronlauge nahezu neutralisirt, dann mit kohlensaurem Natron übersättigt, nach einigen Minuten durch ein nicht zu kleines Faltenfilter filtrirt und mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction gewaschen, bei gelinder Wärme getrocknet, zerschnitten und in einem trocknen Kölbchen mit Chloroform ausgekocht, bis dasselbe sich nicht mehr färbt (die Erhitzung kann direct auf dem Drahtnetz geschehen), die Auszüge filtrirt und successiv vereinigt. Bei mässig indicanreichen Harnen reicht man mit etwa 30 Cub.-Ctm. Chloroform aus; bei stark indicanhaltigen ist weit mehr zur vollständigen Lösung des Indigos nöthig, doch thut man in diesem Falle besser, nicht 10 Cub.-Ctm. Harn zur Bestimmung zu nehmen, sondern nur 2,5 oder 5 Cub.-Ctm. und 7,5 resp. 5 Cub.-Ctm. Wasser. Man filtrirt den Chloroformauszug in einem trocknen Messcylinder und verdünnt auf eine runde Anzahl Cub.-Ctm.

Zum Vergleich der Farbenintensität bringt man die Lösung in eine kleine Glascüvette, deren beiden Platten 1 Ctm. von einander stehen; sie müssen im vorliegenden Fall mit Leim auf dem mittleren Stück aufgekittet sein. Die Bestimmung gestaltet sich nun etwas verschieden, je nachdem die Lösung stärker oder was der häufigere Fall, schwächer ist, wie die zum Vergleich benutzte Indigolösung. Im letzteren Fall giesst man in die eine Cüvette 10 Cub.-Ctm. der erhaltenen blaugefärbten Lösung, in die andere 10 Cub.-Ctm. Chloroform und lässt aus einer Glashahnbürette soviel Indigolösung von bekanntem Gehalt zufliessen, bis die Färbung beider Flüssigkeiten gleich erscheint. Die Beurtheilung ist am leichtesten bei auf-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 68. S. 407.

allendem Licht gegen eine weisse Unterlage; zweckmässig stellt man die Glaskästchen auf ein Blatt Papier und drückt an die hintere Seite ein der Form der Platte entsprechendes angefeuchtetes Stück Schreibpapier an, welches leicht haftet. 10 Cub.-Ctm. Harn geben beispielsweise 30 Cub.-Ctm. blaugefärbtes Chloroform. 10 Cub.-Ctm. reines Chloroform bedürfen eines Zusatzes von 20 Cub.-Ctm. der Vergleichslösung zur Herstellung gleicher Farbe. Dieselbe enthielt in 200 Cub.-Ctm. 7,4 Milligrm. Indigo, in 2 Cub.-Ctm. also 0,0074. Da die Färbung beider Lösungen jetzt gleich war, so enthalten 12 Cub.-Ctm. des Chloroformauszuges 0,074 Indigo, also 30 Cub.-Ctm. (aus 10 Cub.-Ctm. Harn) $\frac{0.074 . 30}{12} = 0{,}185$ Milligrm. 100 Cub.-Ctm. Harn 1,85 Milligrm.

Zur Herstellung der Vergleichslösung bringt man feingepulvertes Indigoblau auf ein Filter und wägt Indigo + Filter + Uhrgläser; auf das Filter giesst man wiederholt heisses Chloroform. Die Gewichtsdifferenz nach dem Trocknen ergiebt die Menge des in Lösung gegangenen Indigoblau. Das Chloroform muss natürlich völlig rein sein. Man bereite nicht weniger, wie etwa 200 Cub. Ctm. auf einmal, damit die Gewichtsdifferenz des Indigo nicht zu gering werde.

Normaler menschlicher Harn giebt auf diesem Wege behandelt, keine gefärbte Chloroformlösung.

6. *Mengenverhältnisse des Indicans.* Der normale menschliche Harn ist arm an Indican: im Mittel an 8 Beobachtungen fand Jaffe 6,6 Milligr. in 1000 Cub.-Ctm., im Harn von Neugeborenen fehlt dasselbe sogar (Senator[1]); sehr viel reicher ist der Harn der grossen Pflanzenfresser. Pferdeharn enthält nach Jaffe durchschnittlich 152 Milligr. in 1000 Cub.-Ctm. Auch der Hundeharn enthält namentlich bei Fleischfütterung ziemlich viel Indican. In dem Harn eines Hundes, der 5 Tage gehungert hatte, fand E. Salkowski[2]) noch 4 bis 5 Milligr. Durch Fütterung mit Leim wurde die Indicanmenge nicht gesteigert, entsprechend den Angaben von Nencki, dass die Fäulniss von Leim kein Indol liefert, wohl aber durch eine dem N-Gehalt des Leimes entsprechende Menge Fleisch auf 16 bis 17 Milligrm. pro Tag. Nach Unterbindung des Dünndarms fand Jaffe Indigoausscheidung bis zu 43,2 Milligr. pro Tag beim Hunde. Pathologisch fand derselbe[3]) enorme Indigoausscheidung bei Darmeinklemmung und bei Peritonitis (bis zu 154 Milligr. pro Tag). Hoppe-Seyler und Senator beobachteten auch in anderen pathologischen Fällen reichliche Indigoausscheidung, namentlich bei Carcinomen der Unterleibsorgane und kachectischen Zuständen. Die pathologische Indicanausscheidung ist demnach nicht immer mit Sicherheit auf vermehrte Eiweissfäulniss zurückzuführen und in ihren Ursachen vielfach dunkel (vgl. den 2. Theil).

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 1.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 9. S. 138.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 481 und S. 497 und Virchow's Arch. Bd. 70. S. 72.

§ 23. Skatoxylschwefelsäure.

In menschlichen Fäces entdeckte Brieger[1]) einen dem Indol ähnlichen Körper „das Skatol", wie dieses, durch starken fäcalen Geruch ausgezeichnet, nachdem schon vorher Nencki und Secretan[2]) bei sehr langdauernder Fäulniss eine Substanz erhalten, die sonst dem Indol ähnlich, sich durch die weisse Fällung bei Zusatz von rauchender Salpetersäure zur wässrigen Lösung von diesem unterschied. Die Bildung dieser Substanz aus faulendem Eiweiss ausserhalb des Körpers gelang Brieger zuerst nicht[3]), Nencki erhielt sie dann durch 5monatelange Fäulniss bei gewöhnlicher Temperatur[4]), E. und H. Salkowski[5]) wiederholt schon bei 8—10tägiger Fäulniss bei 40°. Nach Brieger's späteren Angaben[6]) bildet sich das Skatol constant bei der Fäulniss, E. und H. Salkowski erhielten jedoch aus demselben Eiweissmaterial unter denselben Bedingungen bald Skatol und Indol, bald nur oder ganz überwiegend dieses Auch bei der künstlichen Darstellung des Indols aus Indigo bildet sich daneben Skatol (A. Baeyer[7]).

Das Skatol C_9H_9N (Nencki und Brieger) aus dem Gemisch mit Indol unter Berücksichtigung seiner geringeren Löslichkeit in Wasser isolirt, bildet wie das Indol benzoesäureartige Blättchen vom Schmelzpunkt 93—95°. Es ist leicht löslich in Aether und Alkohol, in Wasser noch schwerer löslich, wie das Indol: seine wässrige Lösung giebt mit verdünnter rauchender Salpetersäure keine Rothfärbung, sondern eine weissliche Trübung.

Nach Einspritzung von Skatol unter die Haut constatirte Brieger[8]) eine Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure im Harn. Der Harn färbte sich mit Salzsäure und Chlorkalk nicht blau, sondern violet und schied einen violeten Farbstoff aus. Nach Fütterung von 7 Grm. Skatol beim Hund stieg die Menge der Aetherschwefelsäure im Harn auf das 4fache. Bei der Verarbeitung des Harns nach der beim Indol angewendeten Methode erhielt Brieger Krystalle, die durch die Reactionen als skatoxylschwefelsaures Kali characterisirt sind, zur Analyse reichte die Menge leider nicht aus.

Der normale menschliche Harn zeigt sehr häufig mit Salzsäure und Chlorkalk Violetfärbung, diese Erscheinung wird durch die Beobachtung von Brieger verständlich.

§ 24. Kynurensäure $C_{20}H_{14}N_2O_6 + 2H_2O$.

1. Vorkommen. Die Kynurensäure ist von Liebig im Hundeharn entdeckt, in welchem sie sehr häufig, jedoch in ganz wechselnder Menge vorkommt,

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 1027.
[2]) Maly's Jahresber. Bd. 6. S. 39.
[3]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 17. S. 124.
[4]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 849.
[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 107.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 414.
[7]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 2339.
[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 414.

am meisten, wie es scheint, im Harn frei umherlaufender Hunde. Im menschlichen Harn ist sie nicht enthalten (Hofmeister).

2. *Darstellung.* Harn wird mit Salzsäure angesäuert und 48 Stunden sich selbst überlassen. Der abfiltrirte und gewaschene Niederschlag mit verdünntem Ammoniak behandelt, welches Kynurensäure löst, Harnsäure und Schwefel zurücklässt. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt bei Zusatz von Salzsäure Kynurensäure aus. Hofmeister[1]) empfiehlt zur Darstellung den mit Salzsäure ($^1/_{10}$ Vol.) angesäuerten Harn mit Phosphorwolframsäure völlig zu fällen. Der Niederschlag wird mit verdünnter Schwefelsäure (1 Vol.: 20 Vol.) völlig ausgewaschen, dann abgepresst, mit Barytwasser und Barythydrat verrieben und gekocht, das Filtrat mit CO_2 behandelt, vom kohlensauren Baryt abfiltrirt, eingedampft und mit Salzsäure gefällt.

3. *Eigenschaften.* Die Kynurensäure bildet ein gut krystallisirendes Barytsalz. $C_{20}H_{12}BaN_2O_6 + 3H_2O$. Die freie Säure spaltet sich bei etwa 250° in Kohlensäure und eine Base Kynurin $C_{18}H_{14}N_2O_2$ (Schultzen und Schmiedeberg[2]). Bei der Destillation mit Zinkstaub liefert sie Chinolin C_9H_7N (Kretschy[3]).

Körper, die bisher weder als der aromatischen, noch der fetten Reihe angehörig erwiesen sind.

§ 25. Urobilin. Hydrobilirubin.

1. *Vorkommen.* Jaffe[4]) beobachtete zuerst in Fieberharnen, dann auch in normalen Harnen einen Farbstoff, der ganz besonders durch bestimmte Absorptionsstreifen im Spectum und grüne Fluorescenz der ammoniakalischen Lösung bei Zusatz von Chlorzink characterisirt ist. Derselbe konnte aus Harn jedoch nicht völlig rein dargestellt werden. R. Maly[5]) erhielt denselben Farbstoff durch Einwirkung reducirender Mittel auf den Hauptfarbstoff der Galle, das Bilirubin. Ausser im Harn fand Jaffe auch Urobilin in der menschlichen Galle, sowie in den Fäces, in denen Vanlair und Masius[6]) einen dem Urobilin nahe verwandten Farbstoff, das Stercobilin, angenommen hatten. Das Urobilin findet sich nach Jaffe in jedem normalen Harn, ist jedoch nach Vierordt[7]) nicht der einzige Farbstoff desselben: Harn zeigt bei der genaueren Messung der Lichtabsorption in verschiedenen Spectralbezirken andere Verhältnisse, wie Lösungen von Urobilin.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 67.

[2]) Annal. der Chem. u. Pharm. Bd. 164. S. 155.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 1673.

[4]) Virchow's Arch. Bd. 47. S. 405 und Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 465.

[5]) Annal. d. Chem. Bd. 163. S. 77.

[6]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 369.

[7]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 160.

2. *Darstellung.*

a) Aus Bilirubin nach Maly. Bilirubin, aus Rindergallensteinen dargestellt, wird in Wasser suspendirt und einige Tage mit Natriumamalgam digerirt, unter zeitweiser gelinder Erwärmung auf dem Wasserbad, bis keine merkliche weitere Aufhellung der Flüssigkeit stattfindet. Das Bilirubin löst sich in dem alsbald freiwerdenden Alkali des Natriumamalgams auf und wird durch den nascirenden Wasserstoff in Hydrobilirubin übergeführt.

$$2C_{16}H_{18}N_2O_3 + H_2 + H_2O = C_{32}H_{40}N_4O_7.$$

Die Flüssigkeit wird nun mit Salzsäure angesäuert: der grösste Theil des Farbstoffes fällt dabei aus, ein kleiner bleibt in Folge des Salzgehaltes in Lösung. Der Niederschlag wird auf dem Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen, zur Reinigung in Ammoniak gelöst und nochmals durch Säure ausgefällt.

b) Darstellung aus Harn nach Jaffe. Stark gefärbter Fieberharn wird mit Ammoniak alkalisch gemacht, filtrirt, das Filtrat mit Chlorzink gefällt. Der voluminöse roth oder rothbraungefärbte Niederschlag wird zuerst mit kaltem, dann mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Chloride ausgewaschen, darnach zur Entfernung von Verunreinigungen mit Alkohol ausgekocht und bei gelinder Wärme getrocknet. Nach dem Pulvern löst man den Niederschlag in Ammoniak und fällt mit neutralem Bleiacetat. Der meistens intensiv roth gefärbte Niederschlag wird unter Zusatz von Oxalsäure oder Schwefelsäure in der Reibschaale mit Alkohol verrieben und etwa 24 Stunden ohne Erwärmen stehen gelassen, das saure alkoholische Filtrat zeigt schon den characteristischen Absorptionsstreifen des Urobilins und grüne Fluorescenz, wenn man es mit Ammoniak alkalisch macht und einen Tropfen Chlorzink hinzufügt. Zur weiteren Reinigung kann man den sauren alkoholischen Auszug mit dem gleichen Volumen Chloroform und einer grösseren Menge Wasser schütteln, das Urobilin geht dabei in das Chloroform über.

Der Chloroformauszug wird einigemal mit Wasser geschüttelt, das Chloroform bei gelinder Wärme abdestillirt. Man erhält so einen amorphen harzartigen Rückstand, der indessen offenbar noch kein ganz reines Präparat darstellt.

3. *Eigenschaften* des Hydrobilirubin = Urobilin.

1) Das Hydrobilirubin ist nicht krystallinisch, es bildet vielmehr harte rothbraune Massen mit grünlichem Reflex. Es ist fast unlöslich im Wasser, leicht löslich mit gelbrother, beim Verdünnen rosenroth werdender Farbe in Alkohol, Chloroform, Aether. Die Lösungen zeigen grüne Fluorescenz und bei passender Verdünnung einen Absorptionsstreifen genau zwischen den Linien b und F des Spectrums (siehe die Abbildung beim Blutfarbstoff).

2) In Alkalien löst es sich mit brauner, beim Verdünnen gelb werdender Farbe; aus diesen Lösungen fällt es beim Ansäuern wieder aus, hat also den Character einer schwachen Säure. Die Lösungen

zeigen bei passender Verdünnung einen characteristischen Absorptionsstreifens an der Grenze von Grün und Blau zwischen den Linien b und F des Spectrums näher an b, die ammoniakalische Lösung namentlich nach Zusatz von Chlorzink, wobei sie gleichzeitig eine schöne grüne Fluorescenz annimmt. Betreffs der genaueren Verhältnisse der Lichtabsorption in den verschiedenen Spectralbezirken muss auf Vierordt l. c. verwiesen werden. Dampft man die ammoniakalische Lösung im Wasserbad zur Trockne und nimmt wiederum mit Wasser auf, so erhält man neutral reagirende Lösungen, die mit den Salzen der schweren Metalle stark gefärbte Niederschläge geben.

3) Auch in säurehaltigem Alkohol ist das Urobilin löslich. Die Lösung zeigt gleichfalls einen scharfen Absorptionsstreifen genau zwischen den Linien b und F, aber keine Fluorescenz.

4) Das Hydrobilirubin giebt die Gmelin'sche Gallenfarbstoffreaction nicht.

4. Entstehung des Urobilins. Das Urobilin stammt unzweifelhaft aus dem Farbstoff der in den Darm ergossenen Galle und entsteht aus diesem durch die Einwirkung des nascirenden Wasserstoffs gerade so wie ausserhalb des Körpers. Processe, welche mit Wasserstoffentwicklung einhergehen, sind im Darm regelmässige Erscheinungen. Das Amylum resp. der Zucker der Nahrung geht zum Theil in Buttersäure unter Freiwerden von Wasserstoff über. Weit umfangreicher als dieser Vorgang ist aber die fäulnissartige Zersetzung von Eiweiss im Darmkanal, welche regelmässig unter Wasserstoffentwicklung verläuft. Dieser Wasserstoff muss im Moment der Entstehung stark reducirende Wirkung äussern. In der That ist die Einwirkung auf den Gallenfarbstoff so mächtig, dass die Darmentleerungen beim Menschen keine nachweisbaren Mengen von unverändertem Bilirubin enthalten, vielmehr ausschliesslich durch Urobilin gefärbt sind. Nur der kleinere Theil des Urobilins gelangt zur Resorption, der grössere wird unverändert ausgeschieden.

Im Blutserum fand Maly Absorptionserscheinungen, welche auf die Gegenwart von Hydrobilirubin hindeuten. Maly konnte auch den Uebergang von Hydrobilirubin in den Harn nach subcutaner Einspritzung einer Lösung desselben beim Hund nachweisen.

5. Nachweis des Urobilin. Fieberharne, sowie Stauungsharne, zeigen nicht selten direct den Absorptionsstreifen des Urobilins bei der spectroskopischen Untersuchung und grüne Fluorescenz, wenn man sie mit Ammoniak stark alkalisch macht, filtrirt und zum Filtrat einige Tropfen Chlorzink setzt. In Harn, der keinen directen Absorptionsstreifen giebt, lässt sich mitunter das Urobilin durch Schütteln mit Aether nachweisen. Man schüttelt ca. 50 bis 100 Cub.-Ctm. mit ebensoviel vollkommen reinem Aether, der weder Alkohol noch Säure enthalten darf, sanft durch, verdunstet den ätherischen Auszug und nimmt den Rückstand in wenigen Cubik-Centimetern Alkohol absolutus auf.

Die Lösung zeigt grüne Fluorescenz und den Absorptionsstreifen, ihre Farbe ist auffallender Weise oft rein gelb (E. Salkowski[1]). Der Nachweis von Urobilin gelingt aber durchaus nicht immer auf diesem Wege, wohl aber regelmässig durch ein etwas umständlicheres Verfahren von Jaffe.

200 Cub.-Ctm. Harn fällt man mit basischem Bleiacetat, filtrirt ab und wäscht einmal mit Wasser nach, trocknet den Niederschlag bei gelinder Wärme, zerreibt in der Reibschaale mit starkem Alkohol unter Zusatz von Oxalsäure oder etwas Schwefelsäure, lässt 12 bis 24 Stunden ohne zu erwärmen stehen und filtrirt. Das Filtrat zeigt den Absorptionsstreifen und Fluorescenz, wenn man es mit NH_3 alkalisirt und Chlorzink zufügt; mitunter ist es indessen noch mit anderen Farbstoffen so stark verunreinigt, dass die Erscheinungen nicht deutlich sind; dann schüttelt man das alkoholische Filtrat mit Wasser und Chloroform und untersucht dieses.

Gerhardt[2]) empfiehlt als Reaction auf Urobilin: setzt man zu dem Chloroformauszug des urobilinhaltigen Harns Jodlösung und schüttelt dann mit verdünnter Kalilauge, so färbt sich diese gelb bis braungelb mit prachtvoller Fluorescenz in Grün. Die Reaction lässt sich auch direct im Harn ausführen.

Esoff[3]) konnte an 39 untersuchten Harnen nur 4 mal direct den Absorptionsstreifen beobachten, häufig aber nach Zusatz einer Säure zum Harn. In allen diesen Fällen gelingt der Nachweis nach dem Verfahren von Jaffe. Esoff bezieht dieses nicht auf die grössere Reinheit der so dargestellten Lösung, er ist vielmehr der Ansicht, dass der Harn in solchen Fällen, die also die Regel bilden würden, nicht präformirtes Urobilin enthalte, sondern eine auch durch Bleiessig fällbare Substanz, welche erst bei der Einwirkung von Säure Urobilin liefert. K. Vierordt fand nach den optischen Methoden in einigen normalen Harnen kein Urobilin.

Jaffe hat beobachtet, dass manche frischentleerte an sich wenig gefärbte Harne, die direct keinen Absorptionsstreifen gaben, sich beim Stehen dunkler färbten und dann auch den Urobilinstreifen zeigten. Diese Bildung von Urobilin blieb aus, wenn der Harn in fest verkorkten Flaschen aufbewahrt wurde, beruht also auf der Aufnahme von Sauerstoff, durch den eine ungefärbte Substanz „Urobilinogen" in Urobilin übergeht. Auf diese Momente wird man bei der Beurtheilung des Urobilingehaltes von Harnen Rücksicht nehmen müssen.

Für die Bestimmung der Menge des Urobilins ist man bisher lediglich auf Schätzungen angewiesen. Die Anwendung der quantitativen Spectralanalyse nach Vierordt würde wohl auch in diesem Fall eine genaue Bestimmung des Gehaltes ermöglichen, doch muss in dieser Beziehung auf die Werke von Vierordt[4]) verwiesen werden.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 134.

[2]) Würzb. physic.-med. Sitzungsber. 1881. No. 2.

[3]) Pflüger's Arch. Bd. 12. S. 50.

[4]) Die Anwendung des Spectralapparates etc. Tübingen 1873 und „Die quantitative Spectralanalyse und ihre Anwendung auf Physiologie etc." Tübingen 1876, sowie zahlreiche Arbeiten in der Zeitschr. f. Biologie.

In den Fäces ist Urobilin sehr leicht nachweisbar, wenn man sie mit Alkohol auszieht. Dieselben bilden indessen ungeachtet der grossen Mengen Urobilin, die sie enthalten, kein geeignetes Material zur Darstellung desselben.

6. *Mengenverhältnisse.* In dem Harn von 45 gesunden Personen fand Jaffe jedesmal Urobilin, man muss dasselbe danach als einen normalen Bestandtheil betrachten. In vermehrter Menge kommt es in der Regel, jedoch nicht ausnahmslos, in sog. hochgestellten Urinen vor, also namentlich im Fieberharn und Stauungsharn. Besonders reich daran sind oft icterische Harne, doch muss man zum Nachweis vorher den Gallenfarbstoff durch Fällen mit Kalkmilch und Kohlensäure entfernen (Hoppe-Seyler[1]); häufig findet man auch vor und nach dem Icterus den Harn reich an Urobilin. Die Ursachen für diese Vermehrung sind uns noch völlig dunkel; Stagniren des Darminhaltes scheint den Urobilingehalt des Harns nicht zu vermehren.

§ 26. Die schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harns.

1. *Vorkommen.* Der Harn des Menschen und des Kaninchens, in weit grösserer Menge der Harn des Hundes, enthält einen oder mehrere schwefelhaltige, organische Körper; entfernt man aus dem Harn die Schwefelsäure durch Erwärmen mit Salzsäure und Chlorbaryum, so giebt das Filtrat eingedampft und mit Salpeter geschmolzen auf's Neue schwefelsauren Baryt. Die Menge der so erhaltenen Schwefelsäure kann im Hundeharn mehr als die Hälfte der ohne vorangegangene Oxydation darin enthaltenen darstellen (Ronalds, C. Voit[2]), F. A. Falck[3]), E. Salkowski[4]). Dieser Schwefelgehalt ist nicht auf die gepaarten Schwefelsäuren Baumann's zu beziehen, denn diese werden bei dem angewandten Verfahren zur Ausfällung der Schwefelsäure zerlegt und in Form von schwefelsaurem Baryt ausgefällt. Dass sie nicht in Betracht kommen, geht auch aus einer weiteren Reaction des Harns hervor, welche den gepaarten Schwefelsäuren nicht eigen ist. Jeder Menschenharn und Thierharn giebt beim Digeriren mit Zink und verdünnter Schwefelsäure neben Wasserstoff Schwefelwasserstoff (Schönbein, Sertoli, Löbisch, Külz[5]). Man erkennt denselben leicht, wenn man den Harn in ein Kölbchen mit Zink und Salzsäure zusammenbringt, und in dessen Hals sich ein mit alkalischer Bleilösung (Lösung von neutralem Bleiacetat mit soviel Natronlauge versetzt, dass der Anfangs entstandene Niederschlag sich wieder auf-

[1]) Physiol. Chemie. Berlin 1881. S. 853.

[2]) C. Voit und Bischoff, Gesetze der Ernährung des Fleischfressers 1860. S. 279.

[3]) Beiträge zur Physiologie, Hygiene etc. Stuttgart 1875. S. 102 u. ff.

[4]) Virchow's Arch. Bd. 58. S. 460.

[5]) Marburg. Sitzungsber. 1875. S. 76.

löst) getränkter Streifen Fliesspapier befindet: das Papier bräunt sich unter Bildung von Schwefelblei.

Bei Anstellung dieser Reaction übergiesst man zweckmässig das Zink vorher im Schälchen mit etwas Salzsäure und wäscht dann mit Wasser ab, um die Spuren von Schwefelzink zu entfernen, die mitunter durch Anziehen von Schwefelwasserstoff aus der Luft an der Oberfläche des Zinks entstehen; auch stellt man zweckmässig einen Controlversuch ohne Harn an.

Was die Natur dieses schwefelhaltigen Körpers betrifft, so sind die Untersuchungen hierüber keineswegs als abgeschlossen zu betrachten.

Zunächst ist zu erwähnen, dass der Harn des Hundes mindestens sehr häufig unterschwefligsaures Salz enthält, welches gleichfalls mit Zink und Schwefelsäure Schwefelwasserstoffentwicklung giebt, allein im Harn des Menschen fehlt diese Säure. Ein organischer schwefelhaltiger Körper, der mit Zink und Schwefelsäure Schwefelwasserstoff entwickelt, die Sulfocyansäure, ist bereits besprochen; doch sind die Mengen derselben bei Weitem nicht ausreichend, um die Quantität Schwefelsäure zu liefern, welche man thatsächlich beim Verbrennen des Harns, namentlich des Hundeharns, mit Salpeter erhält. Diese organische schwefelhaltige Substanz ist also noch durchaus unbekannt; sie steht vielleicht mit dem Cystin in Zusammenhang. Sertoli glaubt die Schwefelwasserstoffentwicklung auf eine schwefelhaltige organische Säure beziehen zu müssen, doch ist dieselbe nicht isolirt.

E. Salkowski hat zum Zweck schnellerer Verständigung vorgeschlagen, den in Form von Schwefelsäure (sei es präformirte, sei es gebundene) ausgeschiedenen Schwefel „sauren Schwefel" zu nennen, den in anderer Form ausgeschiedenen „neutralen Schwefel".

2. *Zum Nachweis* des neutralen Schwefels gebraucht man die oben angegebene Reaction mit Zink und Salzsäure oder ein an die quantitative Bestimmung sich anschliessendes Verfahren.

3. *Quantitative Bestimmung des neutralen Schwefels.*

50 bis 100 Cub.-Ctm. Harn behandelt man genau so, wie zur quantitativen Bestimmung der Gesammtschwefelsäure (vgl. unter Schwefelsäure S. 175). Filtrat und Waschwasser werden anfangs auf freiem Feuer, zuletzt auf dem Wasserbad eingedampft, dann mit kohlensaurem Natron versetzt bis zur stark alkalischen Reaction, in eine Platinschale oder Silberschale übertragen, mit etwa 5 Grm. Kalisalpeter zur Trockne gedampft, vorsichtig unter Vermeidung von Verlusten geschmolzen. Die Schmelze wird in Wasser gelöst, von dem ausgeschiedenen kohlensauren Baryt abfiltrirt, ausgewaschen. (Durch Auflösen dieses Rückstandes in verdünnter Salzsäure überzeugt man sich, dass er nur aus kohlensaurem Baryt besteht: er muss sich klar lösen). Alle neugebildete Schwefelsäure ist im Filtrat enthalten. Dasselbe enthält ausserdem aber reichlich salpetrigsaure und salpetersaure Salze, welche die Bestimmung sehr ungenau machen würden, also nothwendigerweise vor dem Barytzusatz entfernt werden müssen. Man säuert zu dem Zweck die in einem Kolben befindliche Lösung stark mit Salzsäure an, die man durch einen auf den Kolben gesetzten Trichter eingiesst, um Verluste durch Spritzen zu vermeiden, erhitzt mit dem Trichter im Sandbad bis zum Sieden, unterhält dieses etwa 1 Stunde lang und giesst dann die Flüssigkeit in eine Abdampf-

schale, dampft auf dem Wasserbad völlig zur Trockne. Den Rückstand übergiesst man auf's Neue mit reichlichen Mengen Salzsäure, dampft zur Trockne, wiederholt endlich diese Procedur mindestens noch einmal. Der Rückstand löst sich ganz klar oder mit einer leichten Trübung, von der abfiltrirt werden muss, in Wasser. Man bringt das Volumen der Flüssigkeit auf etwa 100 Cub.-Ctm., erhitzt bis zum beginnenden Sieden, setzt Chlorbaryum in nicht zu grossem Ueberschuss hinzu und lässt zur völligen Abscheidung des schwefelsauren Baryts 12 Stunden stehen. Diese Zeit genügt vollständig. In Betreff der weiteren Behandlung des Niederschlages und der Berechnungen vgl. S. 176. Fresenius empfiehlt den aus einer stark salzhaltigen Lösung erhaltenen schwefelsauren Baryt nach dem Glühen nochmals im Tiegel mit Salzsäure zu erwärmen; ist die Menge desselben so gering, wie sie stets aus 100 Cub.-Ctm. menschlichen Harn auf diesem Wege resultirt, so reicht eine zeitweise Behandlung des schwefelsauren Baryt auf dem Filter mit Salzsäure beim Waschen mit Wasser aus.

Für die Schwefelbestimmung im Hundeharn sind schon 25 Cub.-Ctm. vollständig ausreichend, falls derselbe nicht ungewöhnlich wässerig ist.

4) Ueber die Mengenverhältnisse des neutralen Schwefels ist für den menschlichen Harn wenig bekannt. Nach einer von E. Salkowski angestellten Versuchsreihe[1]) betrug der neutrale Schwefel 0,154 bis 0,160 Grm., zeigte also sehr geringe Schwankungen. Der saure Schwefel schwankte an denselben Tagen von 0,789 bis 0,821 Grm. Im Mittel von 3 Tagen betrug der neutrale Schwefel (a) 0.158 Grm., der saure (b) 0.807 Grm., also a : b = 1 : 5,11 oder mit anderen Worten der neutrale Schwefel betrug 16.3 pCt. des Gesammtschwefels, der saure 83,7 pCt. Eine Bestimmung an einem anderen Individuum ergab dem Verf. aber viel niedrigere Werthe. Aehnliche Zahlen erhielten Lépine und Flavard[2]). Ueber pathologische Verhältnisse liegt nur eine Angabe von Lépine vor, dass die Menge des neutralen Schwefels im Verhältniss zum Gesammtschwefel sehr viel höher ist bei Icterus; ein etwas höheres Zahlenverhältniss (1 : 4) fand E. Salkowski bei einem Pneumoniker. Die grosse Umständlichkeit des Verfahrens erklärt wohl hinreichend das Fehlen weiterer Angaben.

Etwas mehr ist über die Ausscheidungsverhältnisse des neutralen Schwefels in Thierharnen bekannt. Bei Hunden mit Fleischfütterung ist a : b durchschnittlich 1 : 2 (Voit). Im Hungerzustande sinkt die Ausscheidung des neutralen Schwefels nur wenig (F. A. Falck[3]). Nach Kunkel[4]) sinkt die Menge des neutralen Schwefels im Verhältniss zum sauren bei Anlegung einer Gallenfistel: sie steigt nach grösseren Gaben Schwefel (Regensburger[5]). Bei Kaninchen ist das Verhältniss von neutralem Schwefel a zu saurem b durchschnittlich 1 : 3 bis 1 : 4 (E. Salkowski).

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 58. S. 460.

[2]) Revue de méd. 1881. S. 27.

[3]) l. c. S. 107.

[4]) Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 344.

[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd 12. S. 479.

§ 27. Pepsin, linksdrehende Substanz, Kryptophansäure, Urochrom, Uromelanin, Extractivstoffe.

1) Das verdauende Ferment des Magensaftes fand Brücke[1]) in Spuren im normalen Harn. Grössere Mengen Harn wurden mit etwas Phosphorsäure versetzt, dann mit Kalkmilch neutralisirt, der Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und in sehr verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung verdaute Fibrinflocken bei Brutwärme.

2) Haas[2]) fand normalen Harn constant linksdrehend, allerdings nur in sehr geringem Grade. Beim Eindampfen nahm die Drehung entsprechend der Concentration zu. Durch Bleiessig ist die linksdrehende Substanz nicht fällbar, dagegen durch Bleiessig + Ammoniak; aus dem Niederschlag konnte sie bisher nicht isolirt werden.

3) Kryptophansäure nennt Thudichum eine von ihm im Harn gefundene amorphe gummiartige stickstoffhaltige Säure, die unkrystallisirbare Salze bildet. Maly und Pircher[3]) konnten sich von der Existenz derselben nicht überzeugen; auch E. Salkowski[4]) fand nichts davon in dem Eisenchlorid-Niederschlag des Harns, der sie reichlich enthalten soll. Thudichum giebt seiner Säure die Formel $C_{10}H_{18}N_2O_{10}$.

4) Als Urochrom beschreibt Thudichum eine amorphe gelbe in Wasser leicht lösliche Substanz, welche die normale Harnfärbung bedingen soll. Sie ist jedoch ebensowenig wie das Uromelanin[5]) desselben Autors hinreichend als chemisches Individuum characterisirt.

5) Im Harn von mit Fleisch gefütterten Hunden fand Voit[6]) weit mehr Kohlenstoff als dem Harnstoff entspricht. Die Zusammensetzung des Gesammtharns gegenüber dem des Harnstoffs in 100 Theile ergiebt sich im Mittel von 9 Analysen folgendermassen:

	Harn	Harnstoff
C	25,7	20,0
H	6,4	6,7
N	37,5	46,6
O	30,4	26,7

Die Menge des nicht in Form von Harnstoff entleerten Kohlenstoffs kann bis 12 Grm. pro Tag betragen. Die bisher bekannten im Harn ausser Harnstoff vorkommenden Körper erklären diesen hohen Kohlenstoffgehalt bei Weitem nicht. Die Fütterung mit Stärke war ohne Einfluss auf dieses Plus an Kohlenstoff, es hing vielmehr von der Menge des zersetzten Fleisches ab, ging also parallel dem Harnstoff. Für den Harn des Menschen liegen keine Beobachtungen vor.

---

1) Sitzungsber. d. Wien. Acad. d. Wiss. Bd. 43. S. 602.
2) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 149.
3) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 322.
4) Pflüger's Arch. Bd. 16. S. 306.
5) Journ. f. pract. Chem. Bd. 104. S. 257; vgl. auch E. Salkowski, Pflüg. Arch. Bd. 16. S. 306.
6) Zeitschr. f. Biol. Bd. 1. S. 116.

Die unorganischen Harnbestandtheile. Mineralsubstanzen. Asche.

§ 28. Allgemeines über die Aschenbestandtheile.

Verdampft man Harn auf dem Wasserbad bis zur Trockne, und erhitzt alsdann auf freier Flamme stärker, so zersetzen sich die organischen Bestandtheile und es bildet sich bald eine feste kohlige Masse. Die Kohle verbrennt schwer vollständig, da die Alkalisalze schmelzen, die Kohle überziehen und sie so vom Sauerstoff der Luft abschliessen: leichter geschieht dieses, wenn man die Kohle mit Wasser verreibt und auskocht und auf diesem Wege die löslichen Salze entfernt. In den wässrigen Auszug gehen hauptsächlich Chloralkalien, schwefelsaure Alkalien und phosphorsaure Alkalien über, in der Kohle bleibt Kalk und Magnesia grösstentheils in Form von Phosphaten zurück. Trocknet man nunmehr die Kohle und erhitzt sie auf's Neue, so verbrennt sie leicht unter Hinterlassung von weisser Asche.

Die unorganischen Bestandtheile des Harns bestehen aus Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure einerseits, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen andererseits und zwar in den durch die Reihenfolge angedeuteten relativen Mengenverhältnissen. Ausserdem muss man hierzu das als Salz im Harn enthaltene Ammoniak rechnen, wenn dasselbe auch nicht feuerbeständig ist. Zu den unorganischen Bestandtheilen gehören endlich die kleinen Mengen von salpetersauren Salzen, Wasserstoffsuperoxyd und Gasen, die im Harn vorkommen.

Diese unorganischen Bestandtheile lassen sich alle ohne Veraschung im Harn nachweisen, mit alleiniger Ausnahme des Eisens: für dieses ist die Veraschung nicht zu umgehen. — Auch die quantitative Bestimmung ist für alle ohne Veraschung ausführbar, ausgenommen Natrium und Kalium.

In welcher Weise die Säuren und Basen zu Salzen gruppirt sind, lässt sich nicht bestimmt sagen, so wenig wie bei anderen rein unorganischen Flüssigkeiten, welche mehrere Säuren und Basen enthalten.

In einem Gemisch von Chlorkalium und salpetersaurem Natron z. B. muss man alle 4 überhaupt denkbaren Verbindungen annehmen: Chlorkalium, Chlornatrium, salpetersaures Kali, salpetersaures Natron. Man muss sich diese Salze in einem gewissen labilen Gleichgewichtszustand in der Lösung denken, welcher sich ändert, je nach den Bedingungen, unter welche man dieselben versetzt. Dampft man die Lösung z. B. ein, so scheidet sich fortdauernd Chlornatrium aus und in der Lauge bleibt salpetersaures Kali, das beim Erkalten derselben fast rein herauskrystallisirt. In der That wird auch der Kalisalpeter im Grossen auf diesem Wege durch Umsetzung äquivalenter Mengen von Stassfurter Chlorkalium und Natronsalpeter (Chilesalpeter) dargestellt.

Beim Harn kann man eines mit Bestimmtheit sagen, nämlich, dass die Salzsäure vorwiegend an Natron gebunden ist. Man kann

dieses darum mit Sicherheit annehmen, weil alle anderen Basen zusammen im normalen Harn nicht ausreichen würden, um mehr als den dritten Theil der Salzsäure zu neutralisiren. Sehr auffällig ist es, dass Basen und Säuren, welche unlösliche Verbindungen bilden, im Harn nebeneinander in gelöster Form vorkommen, so Phosphorsäure neben Kalk und Magnesia. Zum Theil werden diese Verbindungen durch die saure Reaction des Harns in Lösung gehalten und fallen aus, wenn man denselben stark alkalisch macht, aber auch neutraler Harn kann noch eine erhebliche Menge von Erdphosphaten gelöst enthalten. In den nachfolgenden Abschnitten sind im Allgemeinen Säuren und Basen getrennt behandelt.

Wie sich aus der Aufzählung der im Harn vorkommenden Säuren und Basen ergiebt, gehen in den Harn alle löslichen und ein Theil der unlöslichen Salze der Nahrung über. Der Gehalt an Salzen hängt also in qualitativer und quantitativer Beziehung von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Aber sämmtliche im normalen Harn vorkommenden Säuren und Basen finden sich auch bei vollständiger Nahrungsenthaltung, in geringster Menge die Chloride. Im Hunger findet bekanntlich fortdauernd ein Verbrauch der Körpergewebe selbst statt, die in den Geweben enthaltenen und beim Zerfall derselben freiwerdenden Salze verlassen den Körper durch den Harn. Dieser Vorgang erscheint naturgemäss: da ein Aufbau von Körpergeweben im Hunger nicht stattfindet, so folgen die Salze wie heterogene Substanzen einfach der Diffusionsströmung in den Nieren.

Etwas zweifelhafter ist a priori, was in dem Fall eintritt, dass dem Organismus eine Nahrung zu Gebot steht, welche sein Bedürfniss an Eiweiss, Fett und Kohlehydraten deckt, aber keine Salze enthält. Da die Salze an sich keiner Veränderung unterliegen, so könnte man sich vorstellen, dass sie im Organismus verbleiben und auf's Neue zur Anbildung von Körpergeweben verwendet werden könnten. Andererseits ist es aber auch denkbar, dass mindestens ein Theil der freiwerdenden Salze in den Blutstrom übertritt und durch die Nieren gewissermassen entweicht, dem Organismus verloren geht. Einwurfsfreie Versuche hierüber sind zuerst von Forster[1]) angestellt.

Forster fütterte Hunde mit einer zur vollständigen Ernährung ausreichenden, aber möglichst salzfreien Mischung aus Fett, Amylum und Fleischpulver, das durch Auskochen des grössten Theils seiner Salze beraubt war. Es zeigte sich nun, dass die Salzausscheidung bei dieser Nahrung weit geringer war, wie bei der vorangehenden salzhaltigen, von im Uebrigen gleicher Beschaffenheit, andererseits doch aber auch weit mehr Salze ausgeschieden wurden, als die Nahrung enthielt. Der Körper hält also allerdings Mineralsubstanz zurück und verwendet sie auf's Neue, aber diese Zurückhaltung ist keine vollständige: der Körper giebt fort und fort kleine Mengen Asche ab und die Gewebe verarmen allmälig an Salzen. Die Folge davon waren

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 297.

in Forster's Versuchen schwere Störungen im Allgemeinbefinden und im Bereich des Nervensystems: psychische Depression, Zittern, Muskelschwäche. Parese der hinteren Extremitäten, Convulsionen, Wuthanfälle. Die Thiere gingen an denselben zu Grunde. Die eigentlichen Stoffwechselvorgänge erfuhren dabei keine Beeinträchtigung, erst in der letzten Zeit des Versuches litt die Secretion der Verdauungssäfte, namentlich des Magensaftes und die Nahrung wurde nicht mehr verdaut. allein dieser für Hunde sehr unerhebliche, einige Tage dauernde Hungerzustand ist sicher nicht an den schweren Erscheinungen betheiligt, diese sind vielmehr nur von der Entziehung der Mineralsubstanzen selbst abhängig.

Die Rolle der Salze im Allgemeinen ist darnach klar: sie gehören zur Constitution der Gewebe und müssen durch die Nahrung immer wieder auf's Neue eingeführt werden, da der Organismus nicht die Fähigkeit besitzt, sie vollständig zurückzuhalten. Dieses ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach nicht die einzige Aufgabe, die den Salzen zufällt. Die Diffusionsströmungen, welche im Organismus den Transport gelöster Substanzen vom Blut zur Zelle und umgekehrt von der Zelle zum Blut bewerkstelligen, können sicher nur bei einem gewissen Gehalt der strömenden Flüssigkeiten an Salzen stattfinden. Einzelnen Salzen kommen auch noch ganz specielle Wirkungen zu. So sind die Chloride für den Körper unentbehrlich als Material für die Salzsäure des Magensaftes. Das kohlensaure Alkali der Nahrung und das pflanzensaure, das im Organismus zu kohlensaurem wird, dient dazu, die Schwefelsäure zu neutralisiren, die aus der Oxydation des Schwefels der Albuminate entsteht; dieselbe Rolle spielt das phosphorsaure Kali und Natron, indem es einen Theil der Basis abgiebt und in saures Salz übergeht, als solches den Körper verlässt.

Es ist indessen irrig, den Erfolg der Versuche von Forster auf den Mangel dieser zur Neutralisation der Schwefelsäure dienenden Salze zurückzuführen, wie Bunge und Lunin [1]) wollen, denn die Versuche von Forster sind an Hunden angestellt und bei diesen ist die Gegenwart kleiner Mengen freier Schwefelsäure eine gleichgültige Erscheinung. Dieselbe entzieht dem Körper kein Alkali (Gäthgens), sondern wird durch Ammoniak neutralisirt (Schmiedeberg und Walter).

Wie gross das Bedürfniss des Organismus an Salzen im Allgemeinen und wie gross nach jedem einzelnen Aschenbestandtheil, ist schwer zu sagen. Man muss annehmen, dass alle Aschenbestandtheile, die der Körper enthält, auch immer wieder auf's Neue zugeführt werden müssen. Ob aber die Nahrung im Einzelnen dem Bedürfniss genau angepasst sein muss, ist sehr zweifelhaft. So werden die Magnesiasalze wahrscheinlich in viel grösserer Menge eingeführt, als das Bedürfniss des Körpers erfordert. Versuche nach dieser Richtung, inwieweit ein bestimmter Aschenbestandtheil entbehrt werden kann bei

---

[1]) Ueber die Bedeutung der unorganischen Salze für die Ernährung der Thiere. Dissertation. Dorpat 1880.

einer sonst ausreichenden Nahrung, die auch alle anderen Aschenbestandtheile enthält, liegen noch nicht vor.

Unter normalen Verhältnissen enthält die Nahrung wohl stets einen bedeutenden Ueberschuss an Salzen und ein Mangel an irgend einem Aschenbestandtheil in derselben ist nicht zu befürchten, ausgenommen vielleicht den Kalk in einzelnen Wachsthumsperioden, nach Forster namentlich bei dem Uebergang von Milchnahrung zu gemischter Kost. Ein ausgewachsener, im Gleichgewicht befindlicher Organismus, d. h. ein solcher, welcher in seinem Bestand an Körpergeweben weder eine Abnahme noch eine Zunahme erfährt, scheidet alle Salze der Nahrung wieder aus und zwar den grössten Theil durch den Harn: er befindet sich also nicht nur im Stickstoffgleichgewicht, sondern auch im Salzgleichgewicht. Wenn die Nahrung mehr als ausreichend ist zur Deckung des Bedürfnisses und ein Ansatz von Körpergeweben stattfindet, so wird natürlich auch eine gewisse Menge von Salzen im Körper zurückgehalten, umgekehrt mehr Salz ausgeschieden, als die Nahrung enthält, wenn diese zur Deckung des Bedürfnisses nicht ausreicht, der Körper vielmehr von seinen eigenen Geweben hergeben muss.

In der Nahrung, also auch im Harn, überwiegen die Chloralkalien bei Weitem über alle anderen Salze, ebenso wie der Harnstoff über alle anderen organischen Bestandtheile.

Die quantitative Bestimmung der Asche, die im Ganzen selten erforderlich ist, wird zweckmässig folgendermassen ausgeführt:

50 Cub.-Ctm. Harn werden in der gewogenen Platinschale auf dem Wasserbad möglichst eingedampft, dann vorsichtig auf freier Flamme weiter erhitzt, bis keine Dämpfe mehr entweichen: dann mit Wasser übergossen, erwärmt und durch ein kleines vorher mit Salzsäure ausgezogenes und gut ausgewaschenes Filter von schwedischem Filtrirpapier filtrirt, die Schale wiederholt mit heissem Wasser nachgespült und die auf dem Filter befindliche Kohle wiederholt mit heissem Wasser nachgewaschen. Filtrat + Waschwasser werden gesammelt. Nunmehr trocknet man die Schale und andrerseits das Filter mit Inhalt im Trockenschrank, bringt das trockne Filter mit Inhalt in die Platinschale und erhitzt einige Zeit bei gelinder Rothgluth. Die Veraschung erfolgt jetzt meistens leicht, da die störenden Alkalisalze aus der Kohle vorher entfernt sind. Ist die Asche weiss geworden — man kann die Veraschung durch Andrücken mit dem Platinspatel befördern — so giesst man die Filtrate + Waschwässer in dieselbe Platinschale, dampft ein und glüht gelinde, lässt im Exsiccator erkalten und wägt. Die Gewichtsdifferenz gegenüber dem ursprünglichen Gewicht der Schale ergiebt die Menge der Asche.

§ 29. Salzsäure HCl. Mol.-Gew. 36.5.

1. Vorkommen. Die Menge der an Basen gebundenen Salzsäure ist in der Norm grösser, als die aller anderen Säuren zusammengenommen; nur im hohen Fieber ist sie constant geringer, wie die Summe von Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Die Salzsäure ist im Harn sicher zum grössten Theil an Natron

gebunden: beim Eintrocknen von normalem Harn auf grossen Uhrgläsern an der Luft oder über Schwefelsäure scheidet sich das Kochsalz krystallinisch aus und zwar entweder wie aus reinen Lösungen in Form von Würfeln oder in Octaëdern; häufig auch in eigenthümlichen treppenförmigen Gebilden. Mitunter krystallisirt das Chlornatrium mit Harnstoff zusammen als Harnstoff-Chlornatrium $CON_2H_4 . NaCl + H_2O$ in rhombischen Tafeln. Das Chlornatrium ist leicht löslich in Wasser, eine bei gewöhnlicher Temperatur gesättigte Lösung enthält in 100 Cub.-Ctm. 31,84 Grm. Kochsalz.

2. Zum *Nachweis* der Chloride säuert man eine Probe des klaren und eiweissfreien, resp. von Eiweiss befreiten[1]) Harns im Reagensglas mit etwa 10 Tropfen reiner Salpetersäure an und setzt eine Auflösung von salpetersaurem Silber in Wasser (1 : 20) hinzu; bei reichlichem Gehalt an Chloriden entsteht ein dicker käsiger Niederschlag von Chorsilber, bei geringem Gehalt nur eine milchige Trübung, aus der sich allmälig beim Stehen etwas Chlorsilber absetzt.

3. *Quantitative Bestimmung.*

I) Bestimmung im Harn direct ohne Veraschen. Zur quantitativen Bestimmung der Chloride ist das Volhard'sche Verfahren[2]) am meisten zu empfehlen.

A) Princip. Versetzt man eine mit Salpetersäure angesäuerte Lösung von salpetersaurem Silber mit Rhodankalium oder Rhodanammonium, so entsteht ein weisser käsiger Niederschlag, der ebenso, wie Chlorsilber unlöslich in Salpetersäure ist, löslich in Ammoniak. Enthält die Flüssigkeit neben Silber gleichzeitig ein Eisenoxydsalz, so entsteht in dem Augenblick, in dem alles Silber ausgefällt ist, eine blutrothe Färbung von Eisenrhodanid. Hat die zur Fällung verwendete Rhodanammonlösung eine bekannte Concentration, so kann man aus der Menge, die bis zum Eintritt der Rothfärbung „Endreaction" verbraucht wird, die Menge des Silbers leicht berechnen. Will man diese Reaction zur Bestimmung von Chloriden benutzen, so versetzt man die Lösung der Chloride mit einem Ueberschuss einer Silberlösung von bekanntem Gehalt, sodass jedenfalls noch eine gewisse Menge Silber in Lösung ist und bestimmt die nicht als Chlorsilber ausgefällte Silbermenge.

B) Bereitung der Lösungen.

1) Zur Herstellung der Silberlösung wägt man 29,075 Grm. Argent. nitric. fus. in bacillis ab, löst dasselbe in destillirtem Wasser auf, giesst die Lösung in einen Literkolben und füllt diesen bis zur Marke. 1 Cub.-Ctm. der Lösung ist gleich 0,01 Grm. Kochsalz.

---

[1]) Das Verfahren hierzu siehe beim Harnstoff, S. 46.

[2]) Annal. d. Chem. Bd. 190. S. 1.

Das salpetersaure Silber kann zur Noth ohne merklichen Fehler auf einer Wage abgewogen werden, welche nur Centigramme angiebt; die Differenz für die in den einzelnen Versuchen verbrauchten Mengen Silberlösung fällt völlig in das Bereich der unvermeidlichen Fehler, wenn die Silberlösung beispielsweise 29,080 oder 29,070 $AgNO_3$ enthält. Dagegen muss das Argent. nitric. vorher auf Reinheit geprüft werden. Dieses geschieht am einfachsten, indem man etwa 1 Grm. Argent. nitric. in Wasser löst, bis zum beginnenden Sieden erhitzt und das Silber durch Zusatz von Salzsäure ausfällt. Das Filtrat darf beim Eindampfen in der Platinschale keinen oder nur einen sehr unbedeutenden Rückstand geben. — Will man sich von der Richtigkeit der Silberlösung überzeugen, so geschieht dies am besten nach der Mohr'schen Methode (vgl. S. 172): man löst eine genau abgewogene Menge, zwischen 0,1 bis 0,2 Grm., gelinde geglühtes Kochsalz in Wasser auf und titrirt mit der Silberlösung oder man misst 5 Cub.-Ctm. concentrirter Kochsalzlösung ab, verdünnt auf etwa 100 Cub.-Ctm. und titrirt. 5 Cub.-Ctm. enthalten 0,1592 Grm. Kochsalz, müssen also 15,9 Cub.-Ctm. Silberlösung brauchen.

2) Zur Herstellung der Rhodanlösung, der man zweckmässig eine solche Concentration giebt, dass 25 Cub.-Ctm. = 10 Cub.-Ctm. Silberlösung sind, löst man etwa 6,5—7 Grm. käufliches Rhodanammon in 1100 Cub.-Ctm. Wasser auf. — Zur Titerstellung dieser Lösung füllt man eine reine Bürette damit an, nachdem man sie wiederholt damit ausgespült und die zum Ausspülen benutzte Rhodanlösung zurückgeschüttet hat, misst 10 Cub.-Ctm. der obigen Silberlösung ab, verdünnt auf ungefähr 100 Cub.-Ctm., setzt 4 Cub.-Ctm. reine Salpetersäure und 5 Cub.-Ctm. der Eisenlösung hinzu und titrirt bis zur Erreichung der Endreaction d. h. bis zur bleibenden schwach röthlichen Färbung. Man macht 2—3 derartige Bestimmungen und nimmt dann das Mittel daraus. Die einzelnen Bestimmungen differiren meistens ausserordentlich wenig von einander ($^1/_{10}$ Cub.-Ctm.). Man habe statt 25 Cub.-Ctm. Rhodanlösung nur 23,8 Cub.-Ctm. verbraucht, so findet man das Volum, auf welches 1 Liter verdünnt werden muss, nach dem Ansatz 23,8 : 25,0 = 1000 : x.

x also 1050,4; mithin sind 50,4 Cub.-Ctm. Wasser pro Liter hinzuzusetzen.

Man misst in einem trockenen Literkolben 1 Liter der Rhodanlösung ab, giesst in eine trockene Flasche und setzt 50,4 Cub.-Ctm. Wasser hinzu. — Die Lösung hält ihren Titer lange Zeit unverändert, trotzdem einige Schimmelpilzbildung bald eintritt.

3) Als Eisensalz empfiehlt Volhard Eisenammoniakalaun. Derselbe ist im Handel leicht rein zu erhalten; sollte er nicht ganz frei von Chloriden sein (mit Silberlösung sich trüben), so ist er durch Umkrystallisiren zu reinigen.

C. Ausführung. Für den Harn hat E. Salkowski der Volhard'schen Methode folgende Form gegeben[1]: Man misst mit der Pipette 10 Cub.-Ctm. Harn ab und lässt in ein Messkölbchen von 100 Cub.-Ctm. Inhalt ablaufen, setzt 50 Cub.-Ctm. Wasser, alsdann 4 Cub.-Ctm. reine Salpetersäure von 1,2 spec. Gewicht hinzu. Nunmehr setzt man 15 Cub.-Ctm. der Silberlösung hinzu, von welcher

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. S. 177 und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 285.

1 Cub.-Ctm. entspricht 0,01 Grm. Kochsalz, verschliesst den Kolben mit dem Glasstöpsel und schüttelt kräftig durch, bis sich die Flüssigkeit klärt und den Niederschlag gut absetzt. Dies pflegt nach einigen Schüttelstössen erreicht zu sein. Nunmehr füllt man bis zur Marke auf und filtrirt durch ein nicht angefeuchtetes Faltenfilter in reinen trockenen Messcylinder oder besser in ein trockenes Kölbchen, das am Halse eine Marke für 80 Cub.-Ctm. hat. Die Filtration erfordert bei gutem Papier nur wenige Minuten und das Filtrat ist absolut klar und wenig gefärbt. Sobald 80 Cub.-Ctm. abfiltrirt sind, giesst man das Filtrat in ein etwa 250 Cub.-Ctm. fassendes Kölbchen und setzt 5 Cub.-Ctm. einer kaltgesättigten Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydammoniak (Eisenammoniakalaun) hinzu; nunmehr kann die Titrirung beginnen. Lässt man die Lösung von Rhodanammonium einfliessen, so tritt an der Stelle des Einfliessens eine blutrothe Färbung ein, welche beim Umrühren alsbald verschwindet; bei fortgesetztem Zusatz von Rhodanammonlösung gelangt man zu einem Punkt, bei dem die rothe Färbung nicht mehr verschwindet, sondern bleibend ist und zwar bezeichnet schon die erste Spur einer dauernden röthlichen Färbung die „Endreaction“.

D. Berechnung. Es seien verbraucht zur Hervorbringung der Endreaction 6,8 Cub.-Ctm. Rhodanlösung. Dieses entspricht für die ganze Flüssigkeitsmenge von 100 Cub.-Ctm. 8,5 Cub.-Ctm. nach dem Ansatz $\frac{6,8 \times 100}{80} = 8,5$. 15 Cub.-Ctm. der obigen Silberlösung erfordern 37,5 Cub.-Ctm. Rhodanlösung, es sind also weniger erfordert 29,0 Ctm. Rhodanlösung. 29 Cub.-Ctm. Rhodanlösung entsprechen 11,6 Cub.-Ctm. Silberlösung ($25:10 = 29:11,6$). 1 Cub.-Ctm. Silberlösung = 0,01 Grm. Kochsalz, also ist der Gehalt des Harns an Chlornatrium 0,116 Grm. 1,16 pCt.

Allgemein ausgedrückt ergiebt sich also folgende Regel: Man multiplicirt die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. Rhodanlösung mit $^5/_4$ und zieht von 37,5 ab. Der Rest mit $^4/_{10}$ multiplicirt ergiebt den Chlornatriumgehalt des Harns in Grammen für 1 Liter Harn.

Andere Methoden zur Bestimmung der Chloride.

1) C. Arnold[1], der sich ebenfalls, unabhängig von E. Salkowski, mit der Anwendung der Volhard'schen Methode beim Harn beschäftigt hat, findet Schwierigkeiten in der Eigenfärbung des Harns. Er beseitigt diese durch Behandlung des Harns mit übermangansaurem Kali. Sein Verfahren ist folgendes: In einem 100 Cub.-Ctm.-Kölbchen werden 20 Cub.-Ctm. Filtrat einer Mischung gleicher Volumina Harn und Liebig'scher Barytmischung (siehe bei der Bestimmung des Harnstoffs S. 41) entsprechend 10 Cub.-Ctm. Harn oder auch 10 Cub.-Ctm. Harn direct mit 10—15 Tropfen oder soviel officineller Salpetersäure (1,2 spec. Gew.) versetzt, dass die Flüssigkeit stark sauer reagirt, hierauf 2 Cub.-Ctm. Eisenammonalaunlösung

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 81.

und 3 bis 4 Tropfen einer Kaliumpermanganatlösung (1 : 30) zugesetzt. Nach mehrmaliger Umschwenkung ist die meist blutrothe Farbe (?) in Weingelb übergegangen. Hierauf lässt man unter Umschwenken Silberlösung zufliessen, bis dieselbe in geringem Ueberschuss vorhanden — dieser Punkt ist leicht zu erkennen — füllt auf 100 Cub.-Ctm. auf, filtrirt durch ein trockenes Filter 50 Cub.-Ctm. in ein Messfläschchen ab und bestimmt den Ueberschuss von Silber im Filtrat durch Titriren mit Rhodanlösung.

2) Für Hundeharn ist die oben beschriebene Methode nur mit der Modification anwendbar, dass man zu 10 Cub.-Ctm. Harn 25 Cub.-Ctm. Salpetersäure und 25 Cub.-Ctm. Wasser zusetzt und nach dem Silberzusatz (10 Cub.-Ctm. sind wohl stets ausreichend) bis zum Sieden erhitzt, dann abkühlt, auf 100 Cub.-Ctm. bringt etc [1]). Auch dabei werden noch, allerdings sehr unbedeutende, Fehler gemacht. Das gewöhnliche Verfahren giebt zu hohe Werthe wegen der Beimischung von Schwefelsilber und Schwefelcyansilber zum Chlorsilber.

3) Von Habel und Fernholz [2]) ist eine Methode beschrieben, welche auf der Auffindung des Punktes beruht, bei dem ein erneuter Silberzusatz keine Ausfällung mehr bewirkt, des sogenannten neutralen Punktes von Mulder. Die Beleganalysen sprechen für die Methode, die Ausführung ist jedoch recht ermüdend.

4) Methode von Mohr (vgl. S. 169). 10 Cub.-Ctm. Harn werden mit 100 Cub.-Ctm. Wasser verdünnt und mit einigen Tropfen gelben chromsaurem Kali versetzt. Man lässt dann aus der Bürette die oben angegebene Silberlösung zutropfen, bis die an der Eintrittsstelle entstehende röthliche Färbung nicht mehr, wie anfangs, verschwindet. Die erste Spur von Orange bezeichnet die Endreaction. Die Methode ist beim Harn aus verschiedenen Gründen wenig genau. 1) Der Niederschlag, der durch Silberlösung im Harn bei neutraler Lösung entsteht, ist keineswegs reines Chlorsilber. 2) Der Harn enthält Substanzen, welche die Endreaction hinausschieben. 3) Die Endreaction ist ausser bei ganz dünnem Harn oft sehr schwer scharf zu erkennen, am besten noch, wenn man mit Silberlösung übertitrirt und mit Kochsalzlösung von 1 pCt. zurück. Ganz besonders gross kann der procentische Fehler bei den kochsalzarmen Fieberharnen werden; in andern Fällen giebt sie wenigstens annähernde Resultate und hat den Vorzug grosser Bequemlichkeit und Schnelligkeit in der Ausführung.

Die alte Liebig'sche Methode (Titriren mit salpetersaurem Quecksilberoxyd) hat sich als gänzlich unbrauchbar erwiesen (Habel und Fernholz).

II) Bestimmung der Chloride nach dem Veraschen nach Neubauer (u. E. Salkowski).

10 Cub.-Ctm. Harn werden in einer Platinschale mit etwa 1 Grm. völlig reinem, trocknen, kohlensauren Natron und 3 bis 5 Grm. Salpeter auf dem Wasserbad eingedampft und vorsichtig bei gelinder Hitze geschmolzen (bei zu starkem Erhitzen verflüchtigen sich Chloride).

Der Zusatz von kohlensaurem Natron hat den Zweck, das im Harn vorhandene Chlorammonium in Chlornatrium und kohlensaures Ammon überzuführen; versäumt man ihn, so erleidet man Verlust durch Verflüchtigung von Chlorammon.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 294.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 23. S. 86, sowie Habel, ebendas. Bd. 24. S. 106.

Die Schmelze wird in Wasser gelöst, in einen Kolben gegossen und mit Salpetersäure genau neutralisirt. In dieser Lösung kann man nun entweder die Chloride nach Mohr bestimmen oder nach dem Volhard'schen Verfahren (F. A. Falk[1]). Im letzteren Fall säuert man stark mit Salpetersäure an, setzt Silberlösung in einigem Ueberschuss hinzu, kocht bis zur völligen Austreibung der salpetrigen Säure, setzt dann 5 Cub.-Ctm. Eisenammoniakalaunlösung zu und titrirt den Ueberschuss des Silbers mit Rhodanammoniumlösung. Bequemer ist jedoch in diesem Falle die Mohr'sche Methode. Man neutralisirt die mit Salpetersäure angesäuerte Lösung der Schmelze, die sich in einem Kölbchen befindet, genau mit reinem kohlensauren Natron (ist dieser Punkt etwas überschritten, so säuert man schwach mit Essigsäure an) und setzt einige Tropfen einer Lösung von neutralem Kaliumchromat hinzu bis zur deutlichen Gelbfärbung. Nunmehr lässt man die in einer Bürette befindliche Silberlösung zufliessen: der im Momente des Einfallens gebildete rothe Niederschlag von chromsaurem Silber verschwindet beim Umschütteln, indem sich das Silberchromat mit dem Chlornatrium zu Chlorsilber und Natriumchromat umsetzt. Diese Umsetzung erfolgt so lange, bis sämmtliches Chlornatrium verbraucht ist; ist dieser Punkt erreicht, so verschwindet das chromsaure Silber beim Umschütteln nicht mehr. Die erste Spur einer bleibenden Orangefärbung der Flüssigkeit zeigt also die Endreaction an. Die in der Lösung gleichzeitig enthaltene Phosphorsäure stört bei der Titrirung nicht, da das chromsaure Silber vor dem phosphorsauren ausfällt. Die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. Silberlösung ergiebt direct den Gehalt des Harns an Chlornatrium in 1 Liter, also durch 10 dividirt, in Procenten.

Enthält ein Harn Jodkalium oder Bromkalium in grösserer Menge, so fällt die Chlorbestimmung zu hoch aus, da Jod und Bromsilber gleichfalls unlöslich sind. Um diesen Fehler zu vermeiden, säuert man die Schmelze mit Salzsäure an und schüttelt mit Schwefelkohlenstoff aus, welcher Jod und Brom aufnimmt. Doch geschieht dieses nur dann vollständig, wenn sich beim Schmelzen eine hinreichende Menge Kaliumnitrit gebildet hat. Will man ganz sicher gehen, so setzt man vor dem Schütteln mit Schwefelkohlenstoff noch einige Cub.-Ctm. einer Lösung von salpetrigsaurem Kali zu. Man neutralisirt mit kohlensaurem Natron und titrirt dann, wie gewöhnlich (E. Salkowski[2]).

4. *Abstammung der Salzsäure.* — Die Salzsäure des Harns stammt aus dem mit der Nahrung eingeführten Kochsalz, sie sinkt daher bei geringer Nahrungsaufnahme und verschwindet fast vollständig bis auf Spuren beim Hunger und bei salzfreier Kost. Die kleinen Mengen von Chloriden im Hungerharn stammen aus den Körperflüssigkeiten, sie sind jedoch gering, da der Organismus das

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 12.
[2]) Pflüger's Arch. Bd. 6. S. 214.

Kochsalz sehr hartnäckig festhält (J. Forster[1]), Schenk[2]), Klein und Verson[3]). Selbst bei einer ausschliesslichen oder doch sehr vorwiegenden Zuführung von Kalisalzen und Entziehung von Kochsalz in der Nahrung tritt nach Kemmerich[4]) eine wesentliche Aenderung im Chlornatriumgehalt des Blutserums nicht ein. Als Folge der Entziehung von Kochsalz in der Nahrung sah Wundt[5]) Eiweiss im Harn auftreten.

Giebt man einem Thier, das einige Zeit unter dem Einfluss von Kochsalzentziehung gestanden hatte, wieder kochsalzhaltige Nahrung, so scheidet es nunmehr nicht sämmtliches Kochsalz wieder aus; es wird vielmehr in den ersten Tagen Kochsalz im Körper zurückgehalten, so lange, bis der frühere Verlust der Körperflüssigkeiten an Kochsalz wieder ausgeglichen ist. Eine ähnliche Schwankung lässt sich auch durch reichliches Wassertrinken herbeiführen: das Wasser spült Kochsalz aus; dasselbe erscheint in vermehrter Menge im Harn und wird in den nächsten Tagen zurückgehalten.

Bezüglich der Wiederausscheidung von, der gewöhnlichen kochsalzhaltigen Nahrung noch besonders hinzugefügtem, Chlornatrium lehren die Versuche von Hegar[6]), dass der grösste Theil desselben im Harn erscheint; ein kleiner Theil wird wohl auf der Darmoberfläche ausgeschieden.

In sehr bemerkenswerther Weise wird nach den Versuchen von Bunge[7]) die Kochsalzausscheidung beeinflusst durch die Zuführung von phosphorsaurem Kali. Dasselbe setzt sich nach Bunge mit dem Chlornatrium des Blutserums zu phosphorsaurem Natron und Chlorkalium um, beide Salze werden als nicht im Organismus vorkommend ausgeschieden. Andere Kalisalze wirken ähnlich. Die fortdauernde Aufnahme von phosphorsaurem Kali oder einer an Kalisalzen reichen Nahrung würde nach Bunge allmälig eine Verarmung des Körpers an Chloriden herbeiführen, wenn nicht gleichzeitig Chlornatrium eingeführt wird. Der Chlornatriumzusatz zur Nahrung hätte somit nach Bunge den Zweck, das phosphorsaure Kali unschädlich zu machen, „den Kreis der zur Ernährung benutzten Vegetabilien zu erweitern". Bunge führt auf dieses Verhältniss die Begierde vieler Pflanzenfresser, sowie uncultivirter vegetarisch lebender Völkerstämme nach Kochsalz zurück (manche Pflanzenfresser, wie Kaninchen, zeigen aber eine solche Begierde durchaus nicht).

5. *Die 24stündige Menge der Salzsäure* berechnet als Kochsalz beträgt beim erwachsenen Mann zwischen 11 und 15 Grm. Beide Grenzen werden im Allgemeinen selten nach oben resp. unten

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 297.

2) Anatomisch-physiolog. Untersuchungen. Wien 1872.

3) Wien. acad. Sitzungsber. 1867. S. 627.

4) Pflüger's Arch. Bd. 2. S. 75.

5) Journ. f. pract. Chem. Bd. 59. S. 354.

6) Ueber die Ausscheidung der Chlorverbindungen durch den Harn. Dissertat. Giessen 1852.

7) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 104.

überschritten. In verringerter Menge wird Kochsalz ausgeschieden bei geringer Nahrungsaufnahme. Bei schneller Bildung umfangreicher Transsudate und Exsudate kann die Ausscheidung stark sinken, auch bei normaler Aufnahme, indem Kochsalz in das Transsudat resp. Exsudat übergeht. Aus demselben Grunde sinkt das Kochsalz bei Diarrhöen. Sehr beträchtlich ist oft die Abnahme des Chlornatrium in acuten fieberhaften Krankheiten: hier ist das Kochsalz mitunter so stark vermindert, dass der Harn mit Salpetersäure und Silberlösung nur noch eine ganz leichte Trübung giebt.

Die Verminderung beruht nicht allein auf geringer Nahrungsaufnahme, sondern auch auf Zurückhaltung im Körper. Dieses beweisen die Fälle, in denen bei acuten fieberhaften Krankheiten wie Pneumonie, die kritisch verlaufen, die NaCl-Ausscheidung bald nach der Krise ansehnlich steigt, ohne dass eine Zufuhr von Kochsalz stattfindet. So beobachtete E. Salkowski[1]) einen Fall von croupöser Pneumonie, in dem die Kochsalzausscheidung im Fieber 1,0 bis 1,6 Grm. betrug, den Tag nach der Krise 7,87 Grm., den zweiten Tag 16,18 Grm. Diese Zurückhaltung beruht nicht nothwendig auf dem Uebergang von Kochsalz in das Exsudat, denn man beobachtet sie auch, wenngleich schwächer, bei anderen acuten fieberhaften Krankheiten (Typhus exanthematicums, Febris recurrens, Gelenkrheumatismus), Die Ursache dieser Zurückhaltung ist nicht eine verminderte Fähigkeit der Nieren, während des fieberhaften Zustandes Salze auszuscheiden, denn eingegebenes Salz wird ausgeschieden (Röhmann[2]). Röhmann ist der Ansicht, dass das Eiweiss der Organe, indem es in circulirendes Eiweiss übergeht, Kochsalz bindet; zerfalle das Eiweiss, so gelange auch das Kochsalz zur Ausscheidung.

In vermehrter Menge erscheint Kochsalz im Harn, abgesehen von vermehrter Zufuhr, stets, wenn vorher eine Zurückhaltung von Kochsalz stattgefunden hatte, also in den ersten Tagen nach der Krise (epikritische Ausscheidung), ganz besonders aber wenn es gelingt, die Resorption grosser Exsudate und Transsudate in Gang zu bringen, welche stets ansehnliche Mengen Chlornatrium enthalten. Die Ausscheidung kann unter diesen Verhältnissen bis zu 55 Grm. pro Tag steigen (Vogel). Näheres im 2. Theil.

§ 30. **Schwefelsäure** SO_4H_2. Mol.-Gew. 98. Aequiv.-Gew. 49.

1. Vorkommen. Die Schwefelsäure ist im Harn zum grösseren Theil in Form schwefelsaurer Salze enthalten, „präformirte Schwefelsäure“, zum kleineren als Aetherschwefelsäure „gepaarte oder gebundene Schwefelsäure“ (E. Baumann). Die Aetherschwefelsäuren sind hauptsächlich Phenolschwefelsäure und Indoxylschwefelsäure (vergl. oben unter den aromatischen Substanzen S. 136 u. 148). Die gepaarten Schwefelsäuren werden durch Erwärmen mit starken Säuren (Salzsäure) gespalten und geben dann, wie die Schwefelsäure, Fällung mit Chlorbaryum.

[1]) Virchow's Arch. Bd. 53. S. 209.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. S. 512.

2. *Zur Untersuchung auf schwefelsaure Salze* versetzt man den Harn mit einigen Tropfen Salzsäure und alsdann mit Chlorbaryumlösung: weisser in Säuren unlöslicher Niederschlag beweist Schwefelsäure.

Zur Unterscheidung präformirter und gebundener Schwefelsäure säuert man nach E. Baumann[1]) den Harn vor dem Zusatz von Chlorbaryum nicht mit Salzsäure, sondern stark mit Essigsäure an, ein Niederschlag beweist präformirte Schwefelsäure. Das Filtrat von diesem Niederschlag säuert man stark mit Salzsäure an und kocht, ein Niederschlag von schwefelsaurem Baryt ist auf gepaarte Schwefelsäure zu beziehen. Da die Filtration der Mischung schwierig ist, der schwefelsaure Baryt in der essigsauren Lösung sich schlecht absetzt und leicht durch's Filter geht, so ist es wohl bequemer, etwas anders zu verfahren: man mischt etwa gleiche Vol. Harn und alkalische Chorbaryumlösung (2 Vol. Aetzbarytlösung, 1 Vol. Chlorbaryumlösung, beide kaltgesättigt), filtrirt und erhitzt das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure zum Sieden (E. Salkowski[2]); ein nun entstehender Niederschlag von schwefelsaurem Baryt entspricht den im Harn enthaltenen Aetherschwefelsäuren.

3. *Die quantitative Bestimmung* der Schwefelsäure beruht auf der Unlöslichkeit des schwefelsauren Baryt in heissen, auch säurehaltigen Flüssigkeiten.

a) Zur Bestimmung der präformirten und der gebundenen Schwefelsäure säuert man nach E. Baumann 100 Cub.-Ctm. mit Essigsäure an, erhitzt bis nahe zum Sieden, setzt Chlorbaryum im Ueberschuss hinzu, erwärmt so lange auf dem Wasserbad, bis der Niederschlag sich klar abgesetzt hat und filtrirt durch ein Filter von schwedischem Papier, wäscht mit Wasser aus, sammelt Filtrate und Waschwasser, welche die gepaarte Schwefelsäure enthalten. Der Niederschlag muss nun noch von dem mitausgefallenen phosphorsauren Baryt befreit werden. Zu dem Zweck übergiesst man ihn mit verdünnter Salzsäure und wäscht mit Wasser nach. Filtrat + Waschwasser säuert man mit Salzsäure an und erwärmt, bis der in einigen Minuten gebildete Niederschlag von schwefelsaurem Baryt sich klar abgesetzt hat.

Dieses Verfahren hat indessen Schwierigkeiten: Die Filtration des ersten Niederschlages geht sehr langsam, stockt sogar mitunter vollständig, ferner geht beim Uebergiessen des Niederschlages und Auswaschen sehr leicht etwas schwefelsaurer Baryt durch das Filter und die Bestimmung ist verloren. Zweckmässiger ist daher wohl die von E. Salkowski (l. c.) angegebene Modification, bei welcher in einer Harnportion die Gesammtschwefelsäure bestimmt wird, in einer anderen die gebundene: Die Differenz ergiebt die präformirte Schwefelsäure.

b) Quantitative Bestimmung der Gesammtschwefelsäure. 100 Cub.-Ctm. klar filtrirter Harn mit 5 Cub.-Ctm. Salz-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 71.

[2]) Virchow's Archiv. Bd. 79. S. 551.

säure (1,12 spec. Gew.) versetzt werden in einem Becherglas zum Sieden erhitzt, dann mit einer hinreichender Menge Chlorbaryum versetzt und nun die Flüssigkeit so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich der schwefelsaure Baryt abgesetzt hat und die Flüssigkeit ganz klar erscheint. Alsdann filtrirt man durch ein vorher mit verdünnter Salzsäure ausgezogenes Filter von schwedischem Papier von etwa 6 bis 7 Ctm. Durchmesser und bringt den Niederschlag mit Hülfe eines Gummiwischers völlig auf das Filter.

Zweckmässig giesst man, wenn das Becherglas bis auf etwa einen halben Centimeter hoch entleert ist, heisses Wasser nach, sodass es einige Centimeter hoch darin steht, entleert dann wieder bis auf einen halben Centimeter u. s. w. oder mit anderen Worten, man bringt den Niederschlag nicht sofort mit reinem Wasser in Berührung. Entleert man das Becherglas vollständig, lässt ebenso das Filter leer laufen und bringt nun den Rest des Niederschlages mit heissem Wasser auf, so geht sehr häufig schwefelsaurer Baryt durch das Filter hindurch und die Bestimmung ist verloren.

Man prüft das erste Filtrat, ob es einen hinreichenden Ueberschuss von Chlorbaryum enthält, sich mit Schwefelsäure stark trübt und wäscht, wenn dieses der Fall, so lange mit heissem Wasser nach, bis eine Probe des zuletzt aufgefangenen Waschwassers mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, nach einigen Minuten noch völlig klar erscheint. Nunmehr wird der Niederschlag mehrmals mit heissem Alkohol gewaschen, der Farbstoffe aufnimmt und schliesslich das Filter 2 Mal voll Aether gegossen.

Zur Bestimmung der Menge des so erhaltenen schwefelsauren Baryt bringt man das Filter, das nach einigen Minuten völlig trocken ist, sammt dem Niederschlag in einen gewogenen Platintiegel, erhitzt anfangs bei fast völlig aufgelegtem Deckel gelinde, dann bei etwas weiterer Oeffnung stark etwa 5 Minuten lang, bis der Tiegelinhalt ganz weiss aussieht, lässt im Exsiccator erkalten und wägt. Die Differenz zum früheren Gewicht ergiebt die Menge des schwefelsauren Baryt.

Handelt es sich um die grösste erreichbare Genauigkeit, so bedarf dieser Werth noch einer kleinen Correctur. Durch das starke Glühen wird nämlich eine kleine Menge Schwefelsäure ausgetrieben und der gewogene schwefelsaure Baryt reagirt daher wohl stets etwas alkalisch. (Das anfangs gebildete Schwefelbaryum oxydirt sich beim Glühen an der Luft zu Baryumsulfat). Man spült den schwefelsauren Baryt in ein kleines Kölbchen, erhitzt zum Sieden, setzt einige Tropfen alkoholische Rosolsäurelösung hinzu, dann aus einer Bürette $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bis die anfangs rothe Färbung daraus verschwindet. Für je 1 Cub.-Ctm. verbrauchte Säure addirt man 0,004 zum Gewicht des schwefelsauren Baryt.

c) Bestimmung der gebundenen Schwefelsäure (Modification von E. Salkowski[1]). 100 Cub.-Ctm. Harn und 100 Cub.-Ctm. alkalische Chlorbaryumlösung (Gemisch von 2 Vol. gesättigter Aetz-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 79. S. 551.

barytlösung und 1 Vol. kaltgesättigter Lösung von Chlorbaryum) werden in einem trockenen Becherglas gemischt, gut durchgerührt, nach einigen Minuten durch ein trockenes Filter in einen trockenen Cylinder filtrirt. Von dem völlig klaren Filtrat misst man 100 Cub.-Ctm., entsprechend 50 Cub.-Ctm. Harn ab, säuert stark mit Salzsäure an, erhitzt zum Sieden und erwärmt dann noch so lange auf dem Wasserbad, bis der Niederschlag sich gut abgesetzt hat. Die weitere Behandlung ist so, wie bei der Bestimmung der Gesammtschwefelsäure.

Berechnung. 233 Th. Baryumsulfat entsprechen 98 Th. Schwefelsäurehydrat SO_4H_2 oder 80 Th. Schwefelsäureanhydrid SO_3, oder 32 Th. Schwefel. Zur Berechnung von Schwefelsäurehydrat multiplicirt man daher das gefundene Gewicht des Baryumsulfat mit $\frac{98}{233} = 0,4206$; zur Berechnung von Schwefelsäureanhydrid mit $\frac{80}{233} = 0,34335$, zur Berechnung von Schwefel mit $\frac{32}{233} = 0,13734$. Beispiel: 100 Cub. Ctm. Harn haben gegeben 0.487 Baryumsulfat, so ist der Gehalt an Schwefelsäure (SO_4H_2) $= 0.487 \times 0,4206 = 0,2048$ pCt., der Gehalt an Schwefel $= 0,487 \times 0,13734 = 0,0669$ pCt.

Ueberall, wo die „Schwefelsäure“ des Harns ermittelt werden soll, muss die Gesammtschwefelsäure bestimmt werden, welche die alte Methode b) ergiebt. Wo im Folgenden von „Schwefelsäure“ bezüglich ihrer Entstehung etc. die Rede ist, ist darunter stets die Gesammtschwefelsäure verstanden, falls nichts Anderes bemerkt ist.

Das, was man bei klinischen, sowie Stoffwechsel-Untersuchungen in der Regel erfahren will, ist, wieviel Schwefel des Eiweiss zu Schwefelsäure oxydirt wird; es ist dabei gleichgültig oder doch von secundärer Bedeutung, wieviel von dieser Schwefelsäure als solche ausgeschieden wird, wieviel als gepaarte. In welchem Umfange eine Bindung der entstandenen Schwefelsäure zu gepaarter stattfindet, hängt von dem Vorrath der „schwefelsäurebindenden Substanzen“ ab, der gerade im Körper vorhanden ist und dieser hat an sich mit den Stoffwechselvorgängen zunächst nichts zu thun. Die Menge dieser Substanzen kann ausserdem auch durch Medicamente (Phenol, Thymol) und durch mannigfache pathologische Zustände stark beeinflusst werden. Es ist daher durchaus irrig, wenn man, wie es neuerdings häufig geschehen ist, die präformirte Schwefelsäure allein bestimmt, sie ist jedenfalls kein so genauer Massstab des Eiweisszerfalles, wie die Gesammtschwefelsäure.

Die gesonderte Bestimmung der Gesammtschwefelsäure und gebundenen Schwefelsäure hat, abgesehen von der leichteren und schnelleren Ausführbarkeit danach noch 2 Vorzüge: 1) wird die Gesammtschwefelsäure direct bestimmt und nicht erst durch Addition von zwei Werthen; 2) ist für den Fall, dass man überhaupt nur „die Schwefelsäure“ des Harns wissen will, nur eine Bestimmung nöthig.

4. *Die Quelle der Schwefelsäure* ist unter normalen Verhältnissen ausschliesslich das im Organismus zerfallende Eiweiss. Die Nahrung

enthält nur verschwindend kleine Mengen schwefelsaurer Salze und schwefelhaltiger organischer Substanzen ausser Eiweiss und Leim. Die Schwefelsäure nimmt daher zu mit der Menge des im Körper zersetzten Eiweiss, gleichgültig, ob das Eiweiss des Körpers selbst zersetzt wird oder das Eiweiss der Nahrung. Verminderte Schwefelsäureausscheidung deutet daher stets auf geringen Umsatz von Eiweiss, vermehrte Ausscheidung kann auf reichlicher Nahrungsaufnahme beruhen oder auch auf starkem Zerfall von Körpereiweiss, wie bei hohem Fieber. Genau so, wie früher beim Harnstoff erörtert ist, bedeutet eine die normale Menge nicht übersteigende Schwefelsäureausscheidung schon eine starke Steigerung des Zerfalles von Körpereiweiss, wenn die Nahrungsaufnahme gering oder gar Null ist, wie bei hohem Fieber.

Die Schwefelsäurebildung erfolgt ohne Zweifel in den Geweben des Körpers selbst. Ueber die Frage, ob sich aus dem Eiweiss direct Schwefelsäure abspaltet oder durch einen organischen schwefelhaltigen Körper hindurch, ob also die Schwefelsäure noch eine Vorstufe hat, wissen wir wenig. Als solche schwefelhaltige organische Substanzen kämen in Betracht die organische schwefelhaltige Substanz des Harns, die vielleicht mit dem Cystin in naher Beziehung steht und die einzige krystallisirbare schwefelhaltige Substanz des Thierkörpers, die wir ausserdem kennen, das Taurin.

Die erstere könnte man als Rest einer nicht vollständig erfolgten Oxydation auffassen, doch kennen wir sie einstweilen nicht näher. Das Taurin wird nach den Versuchen E. Salkowski's beim Menschen und Hunde nicht oxydirt, bildet keine Schwefelsäure, sondern geht in eine Uramidosäure über, welche unverändertes Taurin enthält, beim Kaninchen dagegen bildet sich daraus allerdings eine gewisse Menge Schwefelsäure neben unterschwefliger Säure. Für den Pflanzenfresser muss man also das Taurin als Material eines Theiles der Schwefelsäure ansehen.

Die Schwefelsäureausscheidung geht, wie aus dem Vorstehenden leicht verständlich ist, im Allgemeinen parallel der Harnstoffausscheidung, sie ist aber aus verschiedenen Gründen kein so genauer Massstab für den Eiweisszerfall wie die Harnstoffausscheidung.

1) Der Gehalt der Eiweisskörper an Stickstoff ist ein fast constanter: 16 bis 17 pCt., sie bilden also alle fast genau gleich viel Harnstoff, der Gehalt des Eiweiss an Schwefel schwankt in etwas weiteren Grenzen, etwa von 1,25—1,6 pCt. und noch mehr, wenn wir das leimgebende Gewebe mit in Betracht ziehen. Auf dieselbe Menge umgesetzten Eiweiss, also auf dieselbe Menge gebildeten Harnstoffs, kann demnach eine etwas wechselnde Menge Schwefelsäure resp. Schwefel in den Ausscheidungen vorkommen, je nach der Beschaffenheit des eingeführten Nahrungseiweiss.

2) Der Schwefel des im Organismus umgesetzten Eiweiss erscheint nicht vollständig im Harn, ein, allerdings geringer, Theil wird auf der Darmoberfläche ausgeschieden, während der Stickstoff des zerfallenden Eiweiss so gut, wie vollständig im Harn austritt.

3) Endlich ist die Schwefelsäure nicht der einzige schwefelhaltige Körper des Harns. Ausser dieser enthält der Harn vielmehr, wie früher besprochen (vgl. S. 162), noch schwefelhaltige organische Körper. Man kann im Allgemeinen rechnen,

dass von dem gesammten Schwefel des Harns beim Menschen etwa 85 pCt. als Schwefelsäure ausgeschieden wird, 15 pCt. in anderer Form.

Im Harn von Hunden und Katzen findet sich häufig unterschwefligsaures Salz (Schmiedeberg[1]), Meissner[2]), ebenso im Harn von Kaninchen nach Fütterung mit Taurin (E. Salkowski[3]); im menschlichen Harn ist unterschweflige Säure erst einmal von Strümpell[4]) bei Typhus beobachtet. Bei Gehalt an unterschwefligsaurem Salz giebt der Harn mit Salzsäure erwärmt, flockige oder pulvrige Ausscheidung von Schwefel, der nach dem Abfiltriren, Auswaschen, Trocknen durch Lösen in heissem Chloroform und freiwillige Verdunstung der Lösung leicht krystallisirt zu erhalten ist, und gleichzeitig Geruch nach schwefliger Säure. Nimmt man das Erhitzen mit Salzsäure in einem Destillationapparat vor, so lässt sich im Destillat schweflige Säure nachweisen. Dasselbe giebt mit Sublimatlösung weisse Trübung von Quecksilberchlorür, entfärbt Kaliumpermanganat in verdünnter Lösung, ebenso Eisenchlorid. — Auf Zusatz von Silberlösung giebt ein solcher Harn einen sich bald schwärzenden Niederschlag, indem das anfangs gebildete unterschwefligsaure Silber sich in Schwefelsilber und schwefelsaures Silber spaltet.

Ausser durch gesteigerten Eiweisszerfall kann die Schwefelsäureausscheidung durch den Harn auch zunehmen durch die medicamentöse Anwendung einiger Schwefelverbindungen, namentlich Schwefelsäure und schwefelsaure Salze, unterschwefligsaures Natron, Schwefelnatrium und Schwefel selbst, welche im Organismus zum Theil zu Schwefelsäure oxydirt werden.

Das Verhältniss der Schwefelsäure, die in Form von Aethersäuren ausgeschieden wird, zur präformirten beträgt nach R. v. d. Velden[5]) unter normalen Verhältnissen im Allgemeinen 1 : 10. Vermehrt ist die Menge der Aetherschwefelsäuren pathologisch in solchen Fällen, in denen der Harn mehr Indican oder Phenol enthält, und nach medicamentöser Anwendung von Phenol, Thymol, Salicin etc. Bei reichlicher, namentlich chirurgischer Anwendung von Phenol kann die präformirte Schwefelsäure fast völlig verschwinden, ein solcher „Carbolharn" giebt dann mit Salzsäure und Chlorbaryum in der Kälte nur eine schwache Trübung.

5. *Wirkung der im Körper entstehenden Schwefelsäure.* Bei dem Uebergang des Schwefels der Eiweisskörper in Schwefelsäure bildet sich aus einer neutral reagirenden Substanz eine ansehnliche Menge freier Schwefelsäure — im menschlichen Körper 2 bis 2½ Grm. concentrirte Schwefelsäure pro Tag — es fragt sich, auf welchem Wege der Organismus diese Säure neutralisirt, unschädlich macht. Diese Mittel sind beim Carnivoren und dem Menschen einerseits, den Pflanzen-

---

1) Arch. d. Heilk. Bd. 8. S. 425.

2) Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. Bd. 31. S. 322.

3) Virchow's Arch. Bd. 58. S. 460; siehe hier auch die quantitative Bestimmung.

4) Arch. d. Heilk. Bd. 17. S. 390.

5) Virchow's Arch. Bd. 70. S. 343.

fressern andererseits im Princip verschieden und werden ausserdem auch durch die Nahrung beeinflusst.

In jedem Fall werden beim hungernden Thiere bei der Zersetzung der Gewebe auch die diesen zukommenden Salze, die Aschenbestandtheile frei: fast alle Gewebe hinterlassen eine alkalisch reagirende Asche, selbst in den Muskeln reichen die Basen fast aus, um alle Phosphorsäure zu alkalisch reagirendem (sogenannten neutralen) phosphorsauren Kali K_2HPO_4 zu binden[1]). Die Muskeln enthalten also nur wenig saures phosphorsaures Salz neben viel alkalisch reagirendem K_2HPO_4; dementsprechend hinterlässt Muskelfleisch beim Verbrennen eine alkalisch reagirende Asche. Die im Organismus entstehende Schwefelsäure entzieht dem neutralen phorphorsauren Salz einen Theil der Base und führt es in saures phosphorsaures über, welches im Harn erscheint. Allein sicher ist die Menge des phosphorsauren Salzes nicht ausreichend, um alle Schwefelsäure auf diesem Wege zu binden, in schwefelsaures Kali überzuführen. Die weiteren Vorgänge sind nun beim hungernden Pflanzenfresser und Fleischfresser verschieden.

Giebt man Kaninchen Mineralsäuren ein, so erscheinen dieselben nach den Untersuchungen von E. Salkowski[2]) im Harn wieder und zwar fast vollständig an Alkalien gebunden, in Form neutraler Salze. Bei diesen Thieren entziehen also die Säuren, indem sie den Körper durchlaufen, dem Blut und den Geweben Alkali und zwar fast soviel Alkali, als sie zur Neutralisation brauchen. Diese Entziehung von Alkali kann soweit gehen, dass das Thier bei neutraler resp. durch freie Kohlensäure schwach saurer Reaction des Blutes zu Grunde geht. Dasselbe gilt auch für solche Substanzen, aus denen sich im Organismus Säuren bilden, wie E. Salkowski für das Taurin nachgewiesen hat. Dass in der That die Alkalientziehung die so deletäre Wirkung bedingt, geht aus Versuchen von Walter[3]) hervor, welchem es gelang, „Säurekaninchen“, die schon im Sterben lagen, durch Einspritzung von kohlensaurem Natron dauernd zu retten.

Auch diejenige Schwefelsäure, welche aus dem Schwefel des zersetzten Körpereiweiss entsteht, muss auf diesem Wege alkalientziehend wirken: in der That ist auch in dem sauer reagirenden Hungerharn des Kaninchens die Schwefelsäure an Basen gebunden. In der naturgemässen Nahrung der Pflanzenfresser ist durch den grossen Ueberschuss an Alkali, welchen fast alle pflanzliche Nahrung enthält (zum Theil in Form von pflanzensaurem Alkali, das im Körper zu kohlensaurem verbrennt), für die Unschädlichmachung der aus dem Eiweiss der Nahrung entstehenden Schwefelsäure gesorgt, meistens sogar bis zu dem Grade, dass noch ein Ueberschuss von Alkali im Harn erscheint, der Harn alkalisch reagirt. Füttert man dagegen ein Kaninchen mit einer nicht in solcher Weise corrigirten Nah-

[1]) Vgl. E. Salkowski: Virchow's Arch. Bd. 76. S. 368.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 58. S. 1.
[3]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 7. S. 148.

rung, z. B. mit Fleisch, so geht es bald zu Grunde, z. Th. sicherlich an der aus dem Fleisch sich bildenden Schwefelsäure.

Beim Fleischfresser ist dagegen, wie Walter und Schmiedeberg entdeckt haben (l. c. S. 160), der Mechanismus der Säuretilgung ein ganz anderer. Bei Zufuhr von Säuren erscheinen hier nicht mehr fixe Alkalien im Harn, das Blut und die Gewebe geben ihr Alkali nicht her, die Säure ist vielmehr im Harn an Ammoniak gebunden. In dem Masse, als man mehr freie Säure giebt, erscheint auch mehr Ammonsalz im Harn. Dieses ist der Grund, warum die Säure bei Hunden nicht deletär wirkt: die Fleischfresser besitzen einen Regulationsmechanismus für im Körper entstehende oder von aussen zugeführte Säuren, welche dem Pflanzenfresser mangelt (die Entziehung von fixen Alkalien kann nicht wohl als Regulationsmechanismus bezeichnet werden). Nur bei excessiver Zufuhr von Säuren wird, wie Gäthgens[1]) gezeigt hat, auch der Regulationsmechanismus des Fleischfressers insufficent und der Körper giebt dann neben Ammoniak gleichzeitig auch fixe Alkalien ab.

So wird es auch verständlich, warum, wie E. Salkowski gefunden hat, der Harn der Kaninchen keine Ammoniaksalze enthält, der Harn der Fleischfresser dagegen bekanntlich eine reichliche Menge. — Was die Quelle des Ammoniaks betrifft, so ist es nach Schmiedeberg dasjenige, welches ohne Gegenwart von Säure in Harnstoff übergegangen wäre.

Der menschliche Organismus verhält sich, wie Hallervorden und Coranda[2]) nachgewiesen haben, so, wie der des Fleischfressers: auch bei ihm wird eingeführte Säure durch Ammoniak neutralisirt und eine schädliche Wirkung verdünnter Säuren ist bei ihm nicht zu befürchten, ebensowenig eine alkalientziehende Wirkung bei reiner Fleischnahrung. Die gewöhnliche normale Nahrung des Menschen enthält ausserdem stets eine gewisse Menge pflanzensaurer Salze, welche, zu kohlensauren oxydirt, einen Theil der entstehenden Säuren binden.

6. *Grösse der Schwefelsäureausscheidung.* Die Menge der von einem gut genährten Erwachsenen in 24 Stunden ausgeschiedenen Schwefelsäure beträgt zwischen 2 und 2.5 Grm., bei vorwiegender mineralischer Nahrung etwas mehr, bei vorwiegend vegetabilischer etwas weniger. Vermehrt ist die Schwefelsäure des Harns nach dem Einnehmen von Schwefelsäure, schwefelsauren und unterschwefligsauren Salzen, in geringerem Grade auch nach Schwefelgebrauch. Die schwefelsauren Salze erscheinen bei kleinen Dosen vollständig im Harn wieder, bei grösseren wird ein Theil durch den Darm entleert. Vorübergehend steigt die Ausscheidung bei starker Diurese.

Die schwefelhaltigen organischen Substanzen verhalten sich verschieden: einige bewirken eine Vermehrung der Schwefelsäure des Harns, so die Isäthionsäure, andere

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 49.

[2]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 12. S. 76.

nicht, so die Aetherschwefelsäuren, die aromatischen Sulfosäuren (Phenolsulfosäuren etc.), weil sie im Organismus nicht angegriffen werden (E. Salkowski[1]).

Ueber die pathologische Ausscheidung liegen nur wenige Angaben vor, die Schlüsse zulassen. Im Allgemeinen ist die Schwefelsäureausscheidung in Krankheiten entsprechend der geringen Nahrungsaufnahme niedrig, doch kann unter Verhältnissen, in denen der Eiweisszerfall sehr gesteigert ist, die Zahl die normale überschreiten und die Steigerung während des Fiebers zeigt sich mit Bestimmtheit, wenn in der Reconvalescenzperiode dieselbe knappe Kost beibehalten wird (Fürbringer[2]). Näheres s. II. Theil.

Zülzer setzt die Schwefelsäure in Beziehung zu dem durch den Harn entleerten Stickstoff. Setzt man diesen gleich 100, so beträgt nach ihm die Schwefelsäure (SO_4H_2) bei gewöhnlicher gemischter Kost 18—20 mit kleinen Schwankungen im Lauf des Tages, die nur nach der Hauptmahlzeit erheblich sind; 3 Stunden nach derselben fand Zülzer die höchste Schwefelsäureausscheidung = 26,8. Nach Fürbringer sinkt die relative Schwefelsäureausscheidung in der Krise von acuten fieberhaften Krankheiten auf 11.

§ 31. Phosphorsäure PO_4H_3. Mol.-Gew. 98.

1. *Vorkommen.* Von den drei Phosphorsäuren kommt im Harn nur die gewöhnliche, dreibasische vor, in welchen drei H-Atome durch Metalle vertretbar sind. Die Salze derselben zeigen bekanntlich ein von anderen Salzen abweichendes Verhalten gegen Lacmusfarbstoff sowie gegen alle anderen als Reagentien auf Alkali angewendeten Substanzen. Die löslichen Salze mit drei Acq. Base, welche neutral reagiren sollten, reagiren stark alkalisch, die mit zwei Acq. Base, in denen also noch ein H-Atom nicht durch Metall vertreten ist, zeigen nicht, wie theoretisch erfordert, saure Reaction, sondern schwach alkalische und nur die Salze mit einem Atom Metall und zwei unvertretenen H-Atomen reagiren in der That sauer. Man pflegt das Natron- resp. Kalisalz mit einem noch unvertretenen H-Atom „gewöhnliches [oder neutrales phosphorsaures Natron“ (secundäres Natriumphosphat) zu nennen, das mit zwei H-Atomen (NaH_2PO_4) saures phosphorsaures Natron (primäres Natriumphosphat). Da der Harn saure Reaction zeigt, so muss man in ihm saures phosphorsaures Natron oder Kali annehmen. Dass diese Annahme indessen etwas Willkürliches hat, ist früher bereits bei der Reaction des normalen Harns erörtert (vergl. S. 15).

Die Phosphorsäure ist im Harn nur zum Theil an die Alkalien gebunden, zu einem anderen Theil an Kalk und Magnesia.

Die Gegenwart dieser Basen im Harn nöthigt wenigstens zu der Annahme, dass im Harn auch phosphorsaurer Kalk und phosphorsaure Magnesia enthalten

[1]) Virchow's Arch. Bd. 60. S. 315.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. No. 48.

sind, da sich diese Verbindungen überall bilden, wenn man einer phosphorsaures Alkali enthaltenden Lösung ein Kalk- oder Magnesiasalz hinzusetzt. Wodurch diese Verbindungen im Harn gelöst erhalten werden, soll später erörtert werden.

Dass nicht alle Phosphorsäure an Kalk und Magnesia gebunden ist, lässt sich leicht dadurch zeigen, dass man den Harn mit Ammoniak alkalisch macht und von den „Erdphosphaten" abfiltrirt. Im Filtrat ist die Phosphorsäure nach dem Ansäuern mit Essigsäure ebenso wie im Harn selbst nachzuweisen.

2. Zur *Erkennung der Phosphorsäure* säuert man den Harn mit einigen Tropfen Essigsäure an und versetzt ihn mit Eisenchlorid: es entsteht ein dicker gelblichweisser Niederschlag von phosphorsaurem Eisenoxyd $FePO_4$ oder mit einer Lösung von salpetersaurem Uran: schmutzigweisser Niederschlag von phosphorsaurem Uran.

3. Die *quantitative Bestimmung* der Phosphorsäure wird kaum noch auf einem anderen Wege ausgeführt, wie durch Titriren mit einer Lösung von salpetersaurem Uran (richtiger Uranyl) oder essigsaurem Uran; es soll deshalb hier auch nur diese Methode beschrieben werden.

A. Princip. Versetzt man eine durch Essigsäure angesäuerte Lösung von secundärem Natriumphosphat mit salpetersaurem Uran, so entsteht ein schmutzig-weisser Niederschlag von phosphorsaurem Uranyl nach der Gleichung:

$$2(NO_3 . UrO) + Na_2HPO_4 = PO_4(UrO)_2H + 2(NaNO_3)$$

Das Moleculargewicht des Niederschlags beträgt 368. In 368 Th. sind also enthalten 71 Phosphorsäureanhydrid P_2O_5 oder 98 Phosphorsäurehydrat PO_4H_3.

Setzt man einen Ueberschuss von Uranlösung hinzu, so ist derselbe leicht zu erkennen; jeder Tropfen der Mischung giebt alsdann mit einem Tropfen Ferrocyankalium einen bräunlichen Niederschlag von Uranylferrocyanür. Dieses ist die sog. Endreaction: sie tritt erst dann ein, wenn die Phosphorsäure völlig ausgefällt und bereits ein minimaler Ueberschuss von Uran vorhanden ist. Es ist klar, dass man bei Anwendung einer Uranlösung von bestimmtem Gehalt feststellen kann, wieviel Phosphorsäure in einer abgemessenen Quantität Harn vorhanden ist. Ausser der Uranlösung braucht man noch eine Lösung von phosphorsaurem Natron zur Titerstellung der Uranlösung, eine Lösung von Ferrocyankalium (gelbem Blutlaugensalz) von beliebigem Gehalt (1 : 20), endlich eine Lösung von essigsaurem Natron mit Essigsäure angesäuert. Dieselbe wird zum Harn zugesetzt, damit man sicher ist, in dem Harn keine andere freie Säure zu haben, als Essigsäure.

B. Herstellung der Lösungen:

1) Essigsäuremischung: 100 Grm. (ungefähr) krystallisirtes

essigsaures Natron in Wasser gelöst, dazu 100 Cub.-Ctm. Acid. acet. dilut. Ph.-G. auf 1 Liter aufgefüllt.

2) Lösung von phosphorsaurem Natron. Steht reines trockenes und durchaus nicht verwittertes phosphorsaures Natron $Na_2HPO_4 + 12H_2O$ zur Verfügung, so löst man 10,085 Grm. zu 1 Liter. Die Lösung enthält alsdann 0,2 P_2O_5 in 100 Cub.-Ctm. Im anderen Fall löst man ungefähr 12 Grm. in 1100 Cub.-Ctm. Wasser und bestimmt den Gehalt dieser Lösung am einfachsten durch Abdampfen von 50 Cub.-Ctm. der Lösung in einem gewogenen Platinschälchen und gelindes Glühen des Rückstandes. Derselbe besteht aus pyrophosphorsaurem Natron $Na_4P_2O_7$ und muss, wenn die Lösung den richtigen Gehalt haben soll, nämlich 0,1 Grm. P_2O_5 in 50 Cub.-Ctm., 0,1873 Grm. wiegen. Gesetzt, derselbe wöge 0,1916 Grm., so findet man das Volumen, auf das 1 Liter verdünnt werden muss, indem man 1916 durch 1873 dividirt. Im vorliegenden Fall wäre dasselbe also 1020 Cub.-Ctm., auf 1 Liter der Lösung setzt man 20 Cub.-Ctm. Wasser hinzu. Natürlich kann man den Phosphorsäuregehalt auch auf einem anderen Wege bestimmen, z. B. durch Fällen als phosphorsaure Ammonmagnesia und Wägen als pyrophosphorsaure Magnesia.

3) Die Uranlösung wird zweckmässig so gestellt, dass 20 Cub.-Ctm. 50 Cub.-Ctm. der obigen Natriumphosphatlösung, also 0,1 Phosphorsäure P_2O_5, entsprechen.

Man löst ungefähr 33 Grm. käufliches gelbes Uranoxydnatron in Salpetersäure von 1,2 spec. Gew. oder Essigsäure (Acid. acet. dilut. Ph.-G.) auf und verdünnt auf 1100 Cub.-Ctm. Mit dieser Lösung füllt man unter den gewöhnlichen Cautelen eine Bürette. Andererseits misst man mit der Messpipette 50 Cub.-Ctm. der Lösung von phosphorsaurem Natron ab, lässt in ein Becherglas einfliessen, setzt dazu 5 Cub.-Ctm. der Essigsäuremischung und erhitzt fast bis zum Sieden. Nunmehr lässt man etwa 18 Cub.-Ctm. Uranlösung einfliessen, während das Becherglas weiter erhitzt wird und prüft, ob schon ein Ueberschuss von Uran vorhanden. Zu dem Zweck bringt man auf eine weisse Porzellanplatte eine Anzahl Tropfen von Ferrocyankaliumlösung, rührt die Mischung im Becherglas gut um und bringt einen Tropfen davon mit dem Ferrocyankalium-Tropfen auf der Porzellanplatte zum Zusammenfliessen: tritt nach einigen Augenblicken eine leichte Braunfärbung an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten ein, so ist die Endreaction erreicht, bleibt die Braunfärbung aus, so lässt man die Uranlösung zu etwa je zwei Zehntel Cub.-Ctm. einfliessen und prüft jedesmal nach dem Zusatz. Hat man das Ende erreicht, so erhitzt man die Mischung noch einige Minuten und prüft wieder. Ist die Endreaction jetzt erheblich stärker, so wiederholt man die Bestimmung und setzt die letzten Zehntel Cub.-Ctm. mit grösserer Vorsicht hinzu. Doppelbestimmungen müssen bis auf 0,2 Cub.-Ctm. übereinstimmen. Sind zur Ausfällung statt 20 Cub.-Ctm. nur 19,6 Cub.-Ctm. Uranlösung erforderlich, so beträgt das Volumen, auf das 1 Liter verdünnt

werden muss, $\frac{20}{19,6} = 1{,}0204$ Liter, auf 1 Liter setzt man also 20,4 Cub.-Ctm. Wasser hinzu und schüttelt gut durch. 20 Cub.-Ctm. entsprechen dann 0,1 P_2O_5.

C. Ausführung der Bestimmung im Harn.

50 Cub.-Ctm. klar filtrirter Harn, fast bis zum Sieden erhitzt, dann die Uranlösung zugesetzt und von Zeit zu Zeit geprüft, genau so, wie es oben bei der Titerstellung beschrieben. Ist der Phosphorsäuregehalt durchaus unbekannt, so muss man meistens 2 Bestimmungen machen.

4. *Abstammung der Phosphorsäure.* Die Nahrungsmittel sowohl, wie alle Gewebe des Körpers enthalten ansehnliche Mengen phosphorsaurer Salze, welche bei der Zersetzung frei werden, in's Blut und von da in den Harn gelangen. Da normaler Weise der Organismus keine Einbusse in seinem Bestand an Körpergeweben erleidet, so muss sämmtliche eingeführte Phosphorsäure auch zur Ausscheidung gelangen, doch geschieht die Ausscheidung bei Weitem nicht so vollständig, wie bei den besprochenen Säuren durch den Harn. Man kann rechnen, dass $^1/_4$ bis $^1/_3$ der mit der Nahrung aufgenommenen Phosphorsäure, ja vielleicht noch mehr, durch den Darm ausgeschieden wird.

Ausser den phosphorsauren Salzen der Nahrung und der Gewebe muss man noch eine zweite Quelle der Phosphorsäure des Harns zulassen, welche indessen sicher nur wenig in Betracht kommt. Der Organismus enthält organische phosphorhaltige Körper oder Gruppen solcher, in welchen der Phosphor in Verbindung mit kohlenstoffhaltigen Atomgruppen enthalten ist, nämlich Nuclein und Lecithin (oder richtiger wohl die Nucleine und Lecithine). Das Nuclein ist der Hauptbestandtheil der Zellenkerne und ist als solcher sehr verbreitet. Das Lecithin ist ein Hauptbestandtheil des Centralnervensystems. Es kann nicht zweifelhaft sein, dass auch diese Substanzen der Zersetzung im Stoffwechsel unterliegen und dabei Phosphorsäure liefern. Allein da unter normalen Verhältnissen ebensoviel dieser Substanzen zerstört, wie neugebildet wird, so kann der Nervenstoffwechsel normaler Weise die Phosphorsäureausscheidung nicht beeinflussen.

5. *Menge der Phosphorsäure.* Die Schlüsse, die man aus der Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure machen kann, sind sehr beschränkter Natur; vor Allem deshalb, weil die Fäces eine erhebliche und sehr wechselnde Menge Phosphorsäure enthalten, nach Huxthausen[1]) zwischen 0,270 und 1,080 Grm. p. d. Ausserdem ist auch der Gehalt der Nahrung an phosphorsauren Salzen ein sehr schwankender. Dementsprechend sind die Angaben über die Menge der täglich ausgeschiedenen Phosphorsäure auch sehr verschieden: $2^1/_2$ bis 3 Grm. kann man als die häufigste Zahl betrachten, die bei gut genährten erwachsenen Individuen gefunden wird, doch liegen auch Angaben von

[1]) Neubauer u. Vogel, Harnanalyse. 7. Aufl. S. 402.

5,58 Grm. pro Tag vor. Ebenso, wie für den Harnstoff und die Schwefelsäure erörtert ist, kann auch eine unter der normalen Zahl stehende Ausscheidung trotz erheblicher Steigerung des Zerfalles von Körpereiweiss vorkommen, wenn die Nahrungszufuhr beschränkt oder gar Null ist wie bei hohem Fieber.

Bestimmtere Schlüsse glaubt Zülzer[1]) aus der relativen Phosphorsäureausscheidung ziehen zu können d. h. aus der Menge der Phosphorsäure im Verhältniss zum Stickstoff. Zülzer geht von der Erwägung aus, dass das Verhältniss zwischen Stickstoff und Phosphorsäure in den Geweben des Körpers ein sehr verschiedenes ist. Im Blut kann man durchschnittlich auf 100 Gewichtstheile Stickstoff 4 Theile Phosphorsäure (P_2O_5) rechnen, in den Muskeln 15, im Gehirn und anderen nervösen Organen dagegen 45. Je nachdem die Hauptmenge der Phosphorsäure von dem einen oder dem andern Gewebe geliefert wird, wird nach Zülzer auch im Harn das Verhältniss zwischen Phosphorsäure und Stickstoff verschieden sein. Im Durchschnitt beträgt nach Zülzer der relative Werth der Phosphorsäure P_2O_5 (Stickstoff = 100 gesetzt) 18 bis 20. Erniedrigt ist der relative Werth u. A. nach Zülzer in fieberhaften Zuständen, im wachen Zustand, bei erhöhter geistiger Thätigkeit, beim Gebrauch sogenannter excitirender Mittel, erhöht dagegen in der Reconvalescenz von fieberhaften Krankheiten, im Schlaf, Hungerzustand, Ermüdung nach körperlicher Thätigkeit, unter dem Einfluss narkotischer Mittel (Morphium, Chloral, Chloroform etc.). Im erstem Fall würden also vorzugsweise die Muskeln und anderen albuminreichen Gewebe der Zersetzung unterliegen, im letzterem die Centralorgane des Nervensystems.

Zülzer berücksichtigt dabei aber eine ganze Reihe von Momenten nicht genügend:

1) erscheint die Phosphorsäure nicht allein im Harn, sondern ein grosser und wechselnder Theil in den Fäces;

2) ist die Nahrung von grösstem Einfluss auf die Relation, ein Umstand, der sich bei Kranken schwer genügend berücksichtigen lässt. E. Bischoff[2]) fand bei Fütterung mit Fleisch (im Stickstoffgleichgewicht) das Verhältniss der Phosphorsäure zum Stickstoff (in Harn + Fäces) = 1 : 8,1, bei Brodfütterung gleich 1 : 3,3;

3) sind auch die Knochen relativ reich an Phosphorsäure und die Annahme, dass sie am Stoffwechsel, namentlich beim Hunger unbetheiligt seien, nicht bewiesen.

Diese Momente compliciren die Ausscheidungsverhältnisse der Phosphorsäure so sehr, dass Schlüsse im Sinne von Zülzer sehr schwierig erscheinen.

§ 32. Natrium.

1. Zum *Nachweis des Natrium* verdampft man einige Cub.-Ctm. Harn in der Platinschale, erhitzt stärker über freiem Feuer, bis der Rückstand verkohlt und schliesslich verascht, zieht die Asche mit Wasser aus und prüft das Filtrat auf Flammenfärbung. Zu dem Zweck nimmt man direct mit dem Oehr des Platindrahtes einen

---

[1]) Virchow's Arch. Bd. 66. S. 203.

[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 3. S. 309.

Tropfen der Flüssigkeit auf und hält ihn in die farblos brennende Flamme des Bunsen'schen Brenner: Gelbfärbung der Flamme zeigt Natrium an.

Ist die Menge des Natrium gegenüber dem Kalium sehr gering, so muss man dieses vor der Prüfung entfernen: man versetzt den concentrirten wässrigen Auszug mit Platinchlorid und dem doppelten Volumen Alkohol, lässt einige Zeit zur Abscheidung des Kaliumplatinchlorid stehen, filtrirt, dampft ein und prüft die rückständige Flüssigkeit, wie oben angegeben. Die vorherige Entfernung des Ueberschusses von Platinchlorid durch Schwefelwasserstoff kann entbehrt werden.

2. *Quantitative Bestimmung* siehe beim Kalium.

3. *Mengenverhältnisse.* Unter den gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen ist die im Harn enthaltene Menge Natrium grösser als die des Kalium, ja sogar grösser als die aller anderen Basen zusammengenommen. Der hohe Natriumgehalt hängt mit der Zufuhr von Natronsalzen, namentlich Chlornatrium zusammen. Dementsprechend sinkt der Natriumgehalt im Hunger und ebenso nach den Untersuchungen von E. Salkowski[1]) im hohen Fieber. Die von einem gesunden, gut genährten Erwachsenen ausgeschiedene Menge Natriumoxyd Na_2O schwankt zwischen 5 und 7,5 Grm. p. d. Im hohen Fieber kann die Natronmenge bis auf wenige Decigramme, ja noch weiter absinken.

So beobachtete E. Salkowski in einem Falle von Febris recurrens nur 0,12 Grm. Na_2O pro Tag, an anderen Tagen in demselben Falle 0,138—0,164—0,168. Minimum und Maximum der 24stündigen Natronausscheidung an verschiedenen Tagen standen in diesem Falle zu einander in dem Verhältniss von 1 : 61,5.

Die Ausscheidung in den ersten Tagen nach der Krise ist dann oft so hoch, dass an einer Zurückhaltung von Natronsalzen im Fieber nicht zu zweifeln ist.

Experimentell kann man vermehrte Natronausscheidung herbeiführen durch alle Natronsalze, sofern sie nicht dünne Darmentleerungen bewirken, nach Bunge auch durch Kalisalze (vgl. hierüber S. 173).

§ 33. Kalium.

1. Zum *Nachweis des Kaliums* genügt es in den meisten Fällen, den oben erwähnten wässrigen Auszug der Asche auf Flammenfärbung zu prüfen: Kalisalze färben die Flamme violet. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Natronsalzen kann diese Färbung völlig verdeckt sein. Man erkennt sie dann beim Betrachten der Flamme durch blaues Kobaltglas, welches die gelben Strahlen absorbirt. Um die Kalifärbung ohne Anwendung eines blauen Glases sichtbar zu machen, dampft man etwa 50 Cub.-Ctm. Harn auf 1/8 des Vol. ein, lässt erkalten und versetzt mit einem Ueberschuss von concentrirter Weinsäurelösung: es scheidet sich schwerlösliches saures weinsaures Kali (neben etwas

[1]) Virchow's Arch. Bd. 53. S. 209.

saurem weinsaurem Ammon) aus, welches abfiltrirt und getrocknet die violete Flammenfärbung zeigt.

2. *Quantitative Bestimmung.* Da die Alkalien keine zur quantitativen Bestimmung geeigneten unlöslichen Verbindungen geben, so kann die Bestimmung ihrer Menge nur auf dem Wege ausgeführt werden, dass man aus dem Harn sämmtliche Basen ausser Kali und Natron und sämmtliche Säuren ausser Salzsäure entfernt. Die Trennung der Chloride von Kalium und Natrium geschieht mittelst Platinchlorid, welches mit Chlorkalium eine schwerlösliche Verbindung bildet $2\,KCl, PtCl_4$, während die entsprechende Natriumverbindung $2\,NaCl, PtCl_4$ leicht löslich ist. Zweckmässig entfernt man die Phosphorsäure und Schwefelsäure, sowie den grössten Theil des Kalkes und der Magnesia vor dem Veraschen durch Baryt.

Gleiche Vol. Harn und alkalische Chlorbaryumlösung (2 Vol. kaltgesättigtes Barytwasser, 1 Vol. gesättigte Chlorbaryumlösung) werden gemischt, nach einigen Minuten durch ein nicht angefeuchtetes Faltenfilter filtrirt und vom Filtrat 50 Cub.-Ctm. entsprechend 25 Cub.-Ctm. Harn mit der Messpipette abgemessen (bei dünnen Harnen nimmt man etwas mehr zur Bestimmung), in der Platinschale auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft, auf freier Flamme verascht. Die Verbrennung noch restirender Kohle kann man durch Aufstreuen sehr kleiner Mengen von reinem salpetersaurem Ammon befördern. Der Rückstand wird mit Wasser übergossen, unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure erwärmt, wobei die Alkalien sowie der grösste Theil von Baryt in Lösung gehen. Die Lösung wird ohne vorhergehendes Filtriren mit Ammoniak alkalisirt und mit kohlensaurem Ammon, gefällt, nach einigem Stehen filtrirt und gut nachgewaschen, das Filtrat + Waschwasser Anfangs auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbad völlig zur Trockne gedampft, zur Entfernung der Ammonsalze gelinde geglüht, der Rückstand in Wasser gelöst, zur Entfernung von Spuren von Kalk und Magnesia mit einigen Tropfen Ammon und kohlensauren Ammon versetzt, nach einigem Stehen filtrirt und das mit einem Tropfen Salzsäure angesäuerte Filtrat in einem gewogenen Platinschälchen auf dem Wasserbad völlig zur Trockne gedampft, dann gelinde geglüht und nach dem Erkalten im Exsiccator gewogen. Man erhält so den Gehalt an Chloralkalien.

Zur Trennung von Kali und Natron werden die Chloride in Wasser gelöst, die klare Lösung [1]) in ein Porzellanschälchen übertragen, mit reinem Platinchlorid in hinreichender Menge versetzt und auf einem nicht völlig kochenden Wasserbad fast bis zur Trockne verdampft, mit Alkohol von etwa 80 pCt. übergossen, gut durchgerührt und einige Stunden stehen gelassen. Das Natriumplatinchlorid geht dabei in Lösung, während Kaliumplatinchlorid ungelöst zurückbleibt.

---

[1]) Ist sie nicht klar, so versetzt man sie mit einem Tropfen Ammon und oxalsaurem Ammon, filtrirt, säuert mit Salzsäure an, verdampft nochmals in der Platinschale, glüht und wägt.

Ist der Alkohol zu stark, so kann leicht auch etwas Natriumplatinchlorid ungelöst bleiben. In diesem Fall verdunstet man vorsichtig im Wasserbad, setzt etwas Wasser hinzu, bis die Nadeln von Natriumplatinchlorid sich gelöst haben und fällt auf's Neue mit Alkohol. Ist die Menge des Platinchlorids zu gering, so kann Chlornatrium ungelöst bleiben: man kann sie als ausreichend ansehen, wenn die Flüssigkeit eine tiefgelbe Farbe hat.

Man sammelt nun das Kaliumplatinchlorid auf einem bei 110° getrockneten und gewogenen Filter, wäscht mit 80 procent. Alkohol, schliesslich einige Mal mit Aether, trocknet bei 110° und wägt. Aus dem Kaliumplatinchlorid berechnet man das Chlorkalium, zieht man dieses von der Gesammtsumme der Chloride ab, so erhält man das Chlornatrium.

Berechnung. 488,6 Th. Kaliumplatinchlorid entsprechen 148,2 Th. Chlorkalium. Man erhält also das Chlorkalium durch Multiplication mit 0,30536.

Zur Berechnung von Kaliumoxyd K_2O aus KCl multiplicirt man mit $\frac{471}{746} = 0,63137$.

Zur Berechnung von Natriumoxyd Na_2O aus NaCl mit $\frac{310}{585} = 0,5299$.

Beispiel: 25 Cub.-Ctm. Harn haben ergeben 0,3294 Alkalichloride und 0,3763 Kaliumplatinchlorid. Daraus berechnet sich $0,3763 \times 0,3049 = 0,1148$ Grm. Chlorkalium, also 0,2146 Clornatrium.

Annähernd und mit ziemlicher Genauigkeit lässt sich das Kali auch durch Fällung mit Weinsäure bestimmen[1]). 200 Cub.-Ctm. Harn werden im Wasserbad bis auf 15 Cub.-Ctm. eingedampft, erkalten gelassen, filtrirt, nachgewaschen, sodass das Volum des Filtrates 40 Cub.-Ctm. nicht überschreitet. Dann setzt man 5 Cub.-Ctm. völlig concentrirte Weinsäurelösung hinzu, lässt 24 Stunden im Kalten stehen, giesst die über den Krystallen von saurem weinsauren Kali stehende Flüssigkeit ab, wäscht mit schwachem Alkohol durch Decantiren, bringt dann mit 80 pCtigem auf ein Filter von glattem Papier, wäscht mit Alkohol nach, trocknet bei gelinder Wärme und bringt alsdann die Krystalle auf ein gewogenes Uhrglas, was sich leicht und ohne den geringsten Verlust bewerkstelligen lässt, wägt. Da das ausgefällte Salz nicht ganz rein ist, bringt man nur 23 pCt. Kali in demselben in Rechnung (theoretischer Gehalt 25,04 K_2O).

3. *Mengenverhältnisse.* Das Kali zeigt wesentlich andere Ausscheidungsverhältnisse wie das Natron. Die Asche der Gewebe des Thierkörpers enthält fast ausschliesslich Kalisalze neben sehr geringen, ja selbst minimalen Mengen Natron: bei dem Zerfall der Gewebe werden also Kalisalze frei, die im Harn erscheinen. Die Kaliausscheidung ist dementsprechend weit weniger abhängig von der Nahrung, wie die Natronausscheidung, die im Hunger auf ein Minimum herabsinkt. Die geringste Kaliausscheidung in der Krise nach acuten fieberhaften Krank-

---

[1]) E. Salkowski: Pflüger's Arch. Bd. 6. S. 210.

heiten, zu einer Zeit, in der eine merkliche Nahrungsaufnahme nicht stattfand, betrug nach E. Salkowski immer noch 0,422 Grm. p. d.; so viel kann man also als durch den Zerfall der Gewebe freiwerdend annehmen, selbst zu einer Zeit, in welcher der Zerfall der Gewebe stark herabgesetzt ist.

Die Schwankungen sind weit geringer, wie beim Natron. Während in dem oben erwähnten Fall an dem Tage der höchsten Ausscheidung 61,5 Mal soviel Natron ausgeschieden wurde, wie an dem der niedrigsten, betrug das Maximum der Kaliausscheidung um 7 Mal soviel, wie das Minimum.

Unter normalen Verhältnissen wird weit mehr Kali ausgeschieden, entsprechend dem beträchtlichen Gehalt der Nahrungsmittel an Kalisalzen. Man kann die normale Ausscheidung auf 3 bis 4 Grm. veranschlagen, je nach dem Kaligehalt der Nahrung. Im hohen Fieber sinkt die Kaliausscheidung gegenüber der Norm, allein sie ist beträchtlich höher (im Maximum sieben Mal so hoch), wie in der darauffolgenden fieberfreien Periode, in der die Nahrungsaufnahme dieselbe ist, ein Zeichen des gesteigerten Zerfalles der an Kalisalzen reichen Gewebe. In der Fieberzeit ergiebt sich also ein sehr bedeutendes Ueberwiegen des Kali, welches soweit gehen kann, dass das Kali 97 pCt. der Summe von Kali und Natron ausmacht.

Umgekehrt macht in der Zeit nach der Krise das Kali nur 13 bis 15 pCt. der Gesammtsumme aus. Der Grund dafür liegt sowohl in dem ansehnlichen Wachsen der Natronausscheidung — einerseits wird mit der Nahrung viel Natron zugeführt, andererseits gelangt das im Fieber zurückgehaltene Natron zur Ausscheidung — als auch in der Zurückhaltung von Kali zum Zweck des Wiederaufbaues der zerstörten Gewebe. Allmälig stellt sich das normale Verhältniss wieder her, bei welchem, ein gesundes, erwachsenes Individuum mit hinreichender Nahrungszufuhr vorausgesetzt, sämmtliche eingeführten Alkalisalze wieder zur Ausscheidung gelangen und zwar grösstentheils durch den Harn. Von der Summe von Kali und Natron beträgt dann das Kali etwa 35 bis 45 pCt., das Natron entsprechend 65 bis 55 pCt.

Experimentell lässt sich die Ausscheidung von Kali durch den Harn steigern durch Einnahme von Kalisalzen in Dosen, die keinen Durchfall bewirken.

§ 34. Calcium.

1. Nachweis. Etwa 100 Cub.-Ctm. klar filtrirter Harn werden mit Essigsäure angesäuert und mit oxalsaurem Ammon versetzt; allmälig eintretende Trübung und Bildung eines weissen Niederschlages von Calciumoxalat, beweist die Gegenwart von Kalk. Der Niederschlag wird zum weiteren Nachweis abfiltrirt, ausgewaschen und gelinde geglüht zur Ueberführung in kohlensauren Kalk; er löst sich in verdünnter Salzsäure unter Aufbrausen.

2. Quantitative Bestimmung. Dieselbe kann ganz in derselben Weise ausgeführt werden; um sicher zu sein, dass der Harn nicht

Säuren enthält, welche lösend auf den oxalsauren Kalk einwirken, kann man ihn vor dem Essigsäurezusatz mit Ammoniak alkalisch machen. Vor dem Filtriren lässt man die Flüssigkeit mit Niederschlag 12 bis 24 Stunden an einem mässig warmen Ort stehen, damit der oxalsaure Kalk sich gut absetzt. Man sammelt den oxalsauren Kalk auf einem aschefreien, mit Salzsäure extrahirten Filter von schwedischem Papier.

Beim Auswaschen beobachte man die Vorsicht, den Harn nicht völlig ablaufen zu lassen; thut man dieses, so geht beim Auswaschen leicht oxalsaurer Kalk durch's Filter.

Filter sammt Niederschlag werden in einem Anfangs halb zugedeckten, später offenen Platintiegel anfangs gelinde, zuletzt heftig geglüht. Es empfiehlt sich das Glühen und Wägen zweimal zu machen, die Wägungen müssen übereinstimmen. Der Glührückstand ist Aetzkalk CaO; er muss sich in verdünnter Salzsäure ohne Aufbrausen lösen.

Statt den oxalsauren Kalk durch Glühen in Kalk überzuführen und diesen zu wägen, ist auch empfohlen, die Oxalsäure in demselben durch Titriren mit einer Lösung von übermangansaurem Kalk zu bestimmen. Für den Harn ist dieses Verfahren kaum räthlich, da der oxalsaure Kalk leicht noch durch organische Substanz verunreinigt ist. — Den Aetzkalk, statt ihn zu wägen, durch Säure (Salzsäure) zu titriren, bringt kaum einen Vortheil.

3. *Löslichkeitsverhältnisse des phosphorsauren Kalks.*

Einer besonderen Erörterung bedarf noch die Frage, wie man sich das Vorkommen des Kalks in gelöster Form zu denken hat, da der Harn Phosphorsäure enthält, phosphorsaurer Kalk aber in Wasser unlöslich ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist das Lösungsmittel für den phosphorsauren Kalk das, die saure Reaction bedingende saure phosphorsaure Natron; neutralisirt man nämlich den sauer reagirenden Harn, so scheidet sich phosphorsaurer Kalk und phosphorsaure Magnesia (resp. Ammonmagnesia) aus. Die Verhältnisse des Harns werden vollständig nachgeahmt, wenn man zu einer Lösung von saurem phosphorsaurem Natron ein Gemisch von Chlorcalcium und Chlormagnesium hinzusetzt und von dem entstehenden Niederschlage abfiltrirt. Das sauer reagirende Filtrat enthält saures phosphorsaures Natron, Chlornatrium, phosphorsauren Kalk und phosphorsaure Magnesia. Macht man es mit Natron neutral oder schwach alkalisch, so fällt phosphorsaurer Kalk $Ca_3(PO_4)_2$ und phosphorsaure Magnesia $Mg_3(PO_4)_2$ aus und das Filtrat enthält noch Phosphorsäure. Ganz dasselbe geschieht beim Harn, auch bei diesem scheiden sich, wenn man ihn alkalisch macht, die sogenannten Erdphosphate, d. h. phosphorsaurer Kalk und phosphorsaure Magnesia resp. Ammonmagnesia aus.

Nicht selten trübt sich normaler sauer reagirender Harn beim Kochen und giebt eine flockige Ausscheidung von phosphorsaurem Kalk. Prüft man die Reaction solchen Harns nach dem Kochen, so findet man ihn alkalisch, die Ausscheidung von Phosphat ist danach erklärlich. Die Aenderung der Reaction kommt hauptsächlich wohl durch das Entweichen von Kohlensäure zu Stande, welche im Harn in wechselnden, wenn auch immer nur kleinen Mengen vorhanden ist. Zu den Säuren, welche aus neutralen phosphorsauren Salzen saure

bilden, also Natron entziehen, gehört auch die Kohlensäure. Versetzt man eine Lösung von gewöhnlichem phosphorsauren Natron (Na_2HPO_4) mit einigen Tropfen Chlorcalcium und leitet dann anhaltend Kohlensäure durch, so löst sich der Anfangs entstandene Niederschlag von Kalkphosphat auf. Erhitzt man nunmehr diese Lösung zum Kochen, so nimmt sie alkalische Reaction an und trübt sich gerade so, wie jener Harn.

Oefters beobachtet man ferner, dass schwach sauer oder neutral reagirende Harne an der Oberfläche ein grün und roth irisirendes Häutchen von phosphorsaurem Kalk ausscheiden. Dasselbe ist meistens völlig amorph, bildet unter dem Mikroskop grosse, unregelmässig begrenzte Fetzen (Plaques) mit granulirter Oberfläche und besteht aus $Ca_3(PO_4)_2$, doch ist auch krystallinisches $CaH(PO_4)$ beschrieben.

Der Kalk ist im Harn fast völlig an Phosphorsäure, ein sehr kleiner Theil an Oxalsäure gebunden: beim Alkalisiren mit Ammoniak fällt der Kalk fast vollständig aus.

4. *24stündige Menge.* Die von einem Erwachsenen täglich bei gemischter Kost durch den Harn entleerte Kalkmenge (CaO) schwankt innerhalb enger Grenzen, nach Soborow[1]) zwischen 0,216 und 0,297 Grm., nach Neubauer 0,267 bis 0,387 Grm., nach Schetelig[2]) zwischen 0,353 bis 0,407 Grm. = 0,52 bis 0,88 pCt. der festen Harnbestandtheile. (Aeltere Angaben geben etwas grössere Schwankungen von 0,2 bis 0,6 Grm.). Was die Vertheilung der Ausscheidung auf die 24stündige Periode betrifft, so steht sie nach den Versuchen von Schetelig in einem unverkennbaren Zusammenhang mit der Mittagsmahlzeit: sie steigt nach dem Essen an, erreicht in der Nacht ihr Minimum und ist Vormittags am geringsten. — Eine Zunahme des Kalkes beobachtete Sch. wiederholt nach dem Einnehmen verdünnter Salzsäure, er betrug unter dem Einfluss derselben 1 bis 1,1 pCt. der festen Bestandtheile.

Bei kalkarmer Nahrung sinkt naturgemäss die Kalkausscheidung durch den Harn, doch ist unter Umständen die Gesammtausscheidung des Kalks durch den Harn und die Darmentleerung selbst höher, als die Kalkzufuhr durch die Nahrung. Bei einer 6 Wochen lang fortgesetzten ausschliesslichen Ernährung mit Muskelfleisch, Fett und destillirtem Wasser fanden Perl[3]) in den Fäces eines Hundes allein 0,1125 Grm. Kalk p. d., während der Kalkgehalt des verfütterten Fleisches (400 Grm.) nicht mehr wie 0,108 Grm. beträgt: die Gewebe geben also Kalk ab. Sehr erhebliche Kalkabgabe beobachtete Forster[4]) bei der Ernährung von Hunden mit Fleischrückständen.

In neuester Zeit hat E. Voit[5]) nachgewiesen, dass bei wachsenden Hunden,

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 609.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 82. S. 437.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 74. S. 65.

[4]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 297 und Bd. 12. S. 2464.

[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16.

deren Bedürfniss an Kalk natürlich ein weit grösseres ist, durch ausschliessliche Ernährung mit Fleisch und Fett Rachitis entsteht. Zu demselben Resultat gelangte A. Baginsky bei Fütterung mit Fleischrückständen und Fett [1]).

Beim gesunden, ausgewachsenen Menschen ist ein Mangel an Kalksalzen in der Nahrung, wiewohl dieselben spärlich in der organischen Natur vertheilt sind, nicht zu befürchten. Der Kalkgehalt des Wassers ist wohl in jedem Falle genügend, das Bedürfniss danach zu decken; anders liegt allerdings die Frage bei pathologischen Verhältnissen des Verdauungstractus und für den wachsenden Organismus wie Seemann [2]) bei der Rachitis nachgewiesen hat. Hier ist die Resorption von Kalk geringer, als der Bedarf, daher auch die Kalkausscheidung im Harn stark vermindert.

Dass der Nahrung zugesetzte Kalksalze resorbirt werden, steht fest, dagegen gehen die Angaben über die Grösse der Resorption stark auseinander. Nach Neubauer gehen dieselben nur in sehr geringer Menge in den Harn über. Riesell [3]) beobachtete dagegen eine erhebliche Zunahme der Erdphosphate nach dem Genuss von kohlensaurem Kalk, und Soborow [4]) sah die tägliche Kalkausscheidung beim Menschen von 0,216 bis 0,297 Grm. auf 0,702 bis 0,983 Grm. steigen, als die Versuchspersonen 8 bis 10 Grm. kohlensauren Kalk eingenommen hatten. Lösliche Kalksalze scheinen nur wenig resorbirt zu werden; in den Versuchen von Perl [5]), die an Hunden mit Zumischung von Chlorcalcium zur Nahrung angestellt waren, wurden nur 3 bis 5 pCt. des Kalks resorbirt und durch den Harn ausgeschieden.

Pathologische Vermehrung hat u. A. Soborow beobachtet bei Pseudarthrosenbildung: der betreffende Kranke schied 0,406 bis 0,452 Grm. Kalk aus, während die Ausscheidung anderer Kranken unter denselben Ernährungsverhältnissen 0,21 bis 0,31 betrug.

Dass abnorme Ablagerungen von kohlensaurem Kalk in den Geweben zu einer Verminderung des Kalks im Harn führen können, hat L. Hirschberg [6]) nachgewiesen: bei 12 atheromatösen Personen fand H. die Kalkausscheidung weit unter der Norm: zwischen 0,018 und 0,255. Näheres s. im 2. Theil.

§ 35. Magnesium Mg.

1. Nachweis. Das Filtrat vom Kalknachweis wird mit Ammoniak alkalisch gemacht, es scheidet sich phosphorsaure Ammonmagnesia aus ($MgNH_4PO_4 + 6H_2O$) als schweres, weisses, krystallinisches, in Salzsäure sowie in Essigsäure leicht lösliches, in kohlensaurem Ammon unlösliches Pulver. Aus der essigsauren und salzsauren Lösung fällen Alkalien wieder phosphorsaure Ammonmagnesia aus.

---

[1]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1881. S. 357.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 299.

[3]) Tübing. med.-chem. Untersuch. S. 319.

[4]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 609.

[5]) Virchow's Arch. Bd. 74. S. 54.

[6]) Ueber Kalkausscheidung und Verkalkung. Dissertation. Breslau 1877.

2. *Quantitative Bestimmung.* Aus 100 Cub.-Ctm. Harn fällt man den Kalk durch oxalsaures Ammon aus (vergl. beim Kalk), fängt Filtrat sowie sämmtliches Waschwasser auf und dampft auf ca. 100 Cub.-Ctm. ein, macht mit Ammoniak stark alkalisch, wodurch die Magnesia als phosphorsaure Ammonmagnesia ausgefällt wird. Nach einigen Stunden filtrirt man durch ein möglichst aschefreies Filter von schwedischem Papier und wäscht mit verdünntem Ammon (1 : 3) aus, bis das Filtrat mit Salpetersäure angesäuert auf Zusatz von Silberlösung nur eine ganz geringe Opalescenz zeigt, trocknet (das Trocknen kann man bei fast allen Bestimmungen unorganischer Substanzen sehr abkürzen durch mehrmaliges Aufgiessen von Alkohol und schliesslich Aether), trennt den Niederschlag möglichst vom Filter und bringt ihn in einen gewogenen Platintiegel; das Filter wird zusammengerollt, mit Platindraht umwickelt und verascht, indem man das Röllchen direct in die Flamme hält. Die Asche lässt man in den Tiegel fallen. Nunmehr erhitzt man den Tiegel Anfangs gelinde halbzugedeckt, später heftig ohne Deckel, lässt erkalten und wägt. Der Tiegelinhalt sieht oft etwas grau aus, doch beeinträchtigt dieses die Genauigkeit der Bestimmung nicht. Beim Glühen geht die phosphorsaure Ammonmagnesia in pyrophosphorsaure Magnesia über ($P_2O_7Mg_2$). Das Moleculargewicht derselben ist 222; darin sind enthalten 48 Th. Magnesium oder 80 Magnesiumoxyd (MgO). Zur Berechnung des Magnesiumoxyd aus dem pyrophosphorsauren hat man also mit 40 zu multipliciren und durch 111 zu dividiren, resp. mit 0,36036 zu multipliciren.

Spuren von Magnesia entgehen bei diesem Verfahren der Bestimmung, indem sie in das ammoniakalische Filtrat übergehen. Kommt es auf äusserste Genauigkeit an, so ist es richtiger, den Harn zu veraschen, die Asche in verdünnter Salzsäure zu lösen und dann wie beschrieben zu verfahren.

3. *Form der Magnesia.*

Auch die Magnesia muss man im Harn als phosphorsaure annehmen, da lösliche Magnesiasalze von phosphorsauren Salzen gefällt werden; auch sie ist im Harn gelöst in Folge seiner sauren Reaction, sie fällt daher sehr leicht aus, wenn man Harn neutralisirt. Da der Harn auch Ammonsalze enthält, so scheidet sich dabei in der Regel phosphorsaure Ammonmagnesia aus, oft in grossen regelmässigen Krystallen. Die Ausscheidung erfordert einige Zeit, es kommt daher auch nicht ganz selten vor, dass sich in dem nach Gebrauch von Alkalien entleerten, schwach alkalischen Harn allmälig am Boden und an den Wänden des Gefässes, sowie an der Oberfläche der Flüssigkeit grosse Krystalle von phosphorsaurer Ammonmagnesia ausscheiden, während die Flüssigkeit im Uebrigen ganz klar ist. Die Ausscheidung von Tripelphosphat ist daher durchaus nicht immer ein Zeichen von ammoniakalischer Harngährung.

4. *24stündige Menge.* Die in 24 Stunden von Erwachsenen ausgeschiedene Menge Magnesia beträgt etwa 0,4 bis 0,5 Grm., ist also etwas höher wie die des Kalks. Nach dem Einnehmen von Magnesiasalzen enthält der Harn mehr Magnesia, sofern dieselben nicht

Durchfall bewirken. Im Uebrigen ist aber die Magnesiaausscheidung wenig bekannt, sie steht übrigens an Bedeutung für den Organismus auch hinter der Kalkausscheidung zurück.

5. Die Erdphosphate. Eine Reihe von Angaben liegen vor über die im Harn ausgeschiedenen Erdphosphate. Versetzt man den Harn mit einem Ueberschuss von Ammoniak, so fällt sämmtliche Magnesia und Kalk in Verbindung mit Phosphorsäure aus. Nach dem Auswaschen und Glühen besteht der Niederschlag nach Neubauer aus einem Gemisch von pyrophosphorsaurer Magnesia und $Ca_3(PO_4)_2$ und zwar sind in ihm durchschnittlich 67 pCt. phosphorsaure Magnesia und 33 pCt. phosphorsaurer Kalk enthalten. Die Quantität der an diese Basen gebundenen Phosphorsäure ermittelt man, indem man den aus 100 Cub.-Ctm. erhaltenen, gut ausgewaschenen Niederschlag in Essigsäure löst und mit Uranlösung titrirt. Die Differenz zwischen diesem Werth und der Gesammtphosphorsäure ergiebt die Menge der an Kalium und Natrium gebundenen Phosphorsäure.

Die Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Erdphosphate betrug in den Versuchen von Neubauer, die sich auf 4 Männer beziehen und 52 Bestimmungen umfassen, 0,8 bis 1,263 Grm., nur einmal wurden 1,354 Grm. und gleichfalls nur einmal 0,3 Grm. entleert. Die Ausscheidung von Erdphosphaten stieg in den Versuchen von H. Riesell ausserordentlich nach dem Einnehmen von 10 Grm. kohlensauren Kalk, es wurde dabei auch ein Sediment von phosphorsaurem Kalk ausgeschieden. Während im Normalzustand der Harn (4. Versuchsreihe) 2,875 Grm. Phosphorsäure enthielt und zwar 0,937 an Kalk und Magnesia gebunden, 1,937 an Alkalien, fanden sich nach Einnahme von je 10 Grm. kohlensaurem Kalk an 4 aufeinanderfolgenden Tagen am 4. Tage 1,938 Grm. gelöste Phosphorsäure (an den ersten Tagen noch weniger) und noch 0,268 Grm. in Form eines Sedimentes von phosphorsaurem Kalk, im Ganzen also 2,205 Grm. Dementsprechend enthielten die Fäces mehr Phosphorsäure wie an den Normaltagen. Von der gelösten Phosphorsäure war der grössere Theil an Kalk und Magnesia gebunden, nämlich 1,414 Grm., und nur 0,524 Grm. an Alkalien.

§ 36. Ammonium.

1. Vorkommen und *Nachweis.* Die Anwesenheit von präformirten Ammonsalzen im Harn ist lange Zeit bestritten worden, indem man das aus dem Harn erhaltene Ammoniak auf den Harnstoff oder unbekannte N-haltige Extractivstoffe des Harns zurückführte. Dass auch der unmittelbar nach der Entleerung untersuchte Harn Ammonsalze enthält, ist zuerst von Heintz überzeugend dargethan. Man versetzt etwa 100 Cub.-Ctm. Harn mit Platinchlorid und dem doppelten Volumen Alkohol absolut. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag von Kaliumplatinchlorid und Ammoniumplatinchlorid abfiltrirt und mit

Alkohol gewaschen, getrocknet, und in einem trockenen, etwas engen Reagensglas erhitzt. Das Ammoniumplatinchlorid zersetzt sich dabei und das sich verflüchtigende Chlorammonium setzt sich in den oberen kälteren Theilen des Reagensglases als Sublimat an. Man sprengt den unteren Theil des Reagensglases ab und löst das Sublimat in Wasser. Die Lösung entwickelt beim Erwärmen mit Natronlauge Ammoniak, leicht erkennbar am Geruch, Bildung von Salmiaknebeln mit reiner Salzsäure, Bläuung von rothem Lacmuspapier, Schwärzung eines vorgehaltenen, mit salpetersaurem Quecksilberoxydul getränkten Papierstreifens.

2. *Quantitative Bestimmung.*

1) Die Schlösing-Neubauer'sche Methode.

A. Princip. Bei frischem und eiweissfreiem Menschenharn lässt sich die Schlösing'sche Methode anwenden, die von Neubauer zuerst für den Harn empfohlen ist. Sie beruht darauf, das Ammon aus dem Harn direct, jedoch ohne Erwärmen, durch eine starke Base — Kalkmilch — auszutreiben und in einer Säure von bekanntem Gehalt aufzufangen. Nachdem alles Ammoniak ausgetrieben, bestimmt man die Abnahme der Acidität durch Titriren mit Natronlauge und erfährt auf diesem Wege die Menge der Säure, welche an Ammoniak gebunden ist und damit dieses selbst.

B. Der zur Ausführung dienende Apparat wird durch beistehende Abbildung erläutert. Er besteht aus einer Glasglocke von etwa 15 Ctm. Durchmesser und derselben Höhe mit breitem Rand, die auf einer mattgeschliffenen Platte von Spiegelglas steht: mittelst etwas Talg wird ein luftdichter Abschluss hergestellt. Unter der Glocke befindet sich ein flaches, gläsernes Krystallisationsschälchen von 10 bis 12 Ctm. Durchmesser, welches dazu bestimmt ist, das Gemisch von Harn und Kalk aufzunehmen. In demselben steht mit Hülfe eines Glasdreifusses (Eisen und Messing bedingen Fehler!) ein flaches Schälchen mit titrirter Säure.

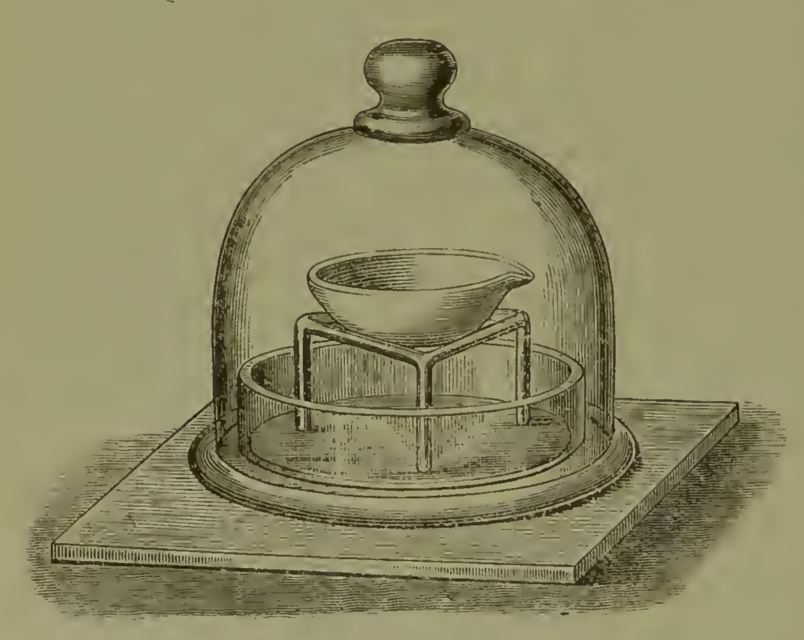


Fig. 13.

C. Zur Ausführung der Bestimmung bringt man 5 Cub.-Ctm. Normalschwefelsäure (siehe bei der Stickstoffbestimmung S. 60) mit der Pipette in das obere Schälchen, zweckmässig mit einigen Tropfen alko-

lischer Rosolsäure gefärbt. Alsdann lässt man 20 Cub.-Ctm. klaren filtrirten Harn in die Krystallisationsschale einfliessen, giesst eben so viel Kalkmilch, die vorher in einem Bechergläschen bereit gehalten ist, dazu, setzt schnell den Glasdreifuss ein, das Schälchen mit Säure auf diesen und deckt ohne Verzögerung die Glocke über. Nach 3 bis 4 Tagen öffnet man den Apparat, spült die Säure aus dem Schälchen in ein Becherglas und titrirt mit Normal-Natronlauge.

D. Die Berechnung ist sehr einfach. Beispiel: 20 Cub.-Ctm. eines Harns von der Tagesmenge 1730 Cub.-Ctm., angewendet. Natronlauge zur Neutralisirung gebraucht: 4.5 Cub.-Ctm., also durch das Ammoniak gebundene Säure 0,5 Cub.-Ctm. 1 Cub.-Ctm. der Säure entspricht 17 Milligr. NH_3, also 0,5 Cub.-Ctm. $17 \times 0{,}5 = 7.5$ Milligr., mithin 37,5 Milligr. für 100 Cub.-Ctm. Harn = 0,6488 Grm. NH_3 in der Tagesquantität. — Zweckmässig wendet man statt der Normalsäure und Normallauge $^1/_5$ Normalflüssigkeit an. Die Bestimmung wird dadurch etwas genauer, 10 Cub.-Ctm. der $^1/_5$ Normalsäure sind ausreichend.

Bemerkungen zu obiger Methode.

1) Man wähle zur Aufnahme der Mischung von Harn und Kalk kein zu enges Gefäss, jedenfalls kein unter 10 Ctm. weites und nehme auch nicht zu viel Kalkmilch, damit die Flüssigkeitsschicht nicht zu hoch wird. Im andern Fall dunstet das Ammoniak zu langsam ab; bei genauer Einhaltung obiger Angaben ist man sicher, dass die Austreibung in 4 Mal 24 Stunden bis auf Spuren beendet ist.

2) Ist die Glocke bei Beendigung des Versuches mit Wassertröpfchen beschlagen, so prüfe man die Reaction derselben; ist sie alkalisch, so spült man die Glocke aus und giesst das Spülwasser zu der zu titrirenden Säure (zu dem Inhalt des Schälchens) hinzu.

3) Die Stelle von Kalkmilch kann nach den Versuchen von I. Munk[1]) auch kohlensaures Natron vertreten, jedoch dauert in diesem Fall die Austreibung länger. Natronlauge ergiebt zu hohe Werthe und ist deshalb unzulässig.

4) Ammoniakalische Gährung tritt in dem stark alkalisirten Harn nicht ein (E. Salkowski[2]), Hallervorden[3]), wohl aber ohne Zusatz, der Vorschlag von Neubauer, einen Parallelversuch mit Harn ohne Kalkmilch zu machen, ist daher zu verwerfen. — Bildung von Ammoniak aus anderen Harnbestandtheilen durch Zersetzung ist nicht zu befürchten: Kaninchenharn giebt nur Spuren von Ammoniak bei dieser Behandlung (E. Salkowski, l. c.). Die Genauigkeit der Methode ist ausserdem von I. Munk durch Parallelbestimmungen nach der Platinfällungsmethode nachgewiesen.

5) Eiweiss muss vorher entfernt werden.

II) Methode von Schmiedeberg[4]).

20 Cub.-Ctm. filtrirter Harn werden in einer konischen Koch-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 69. S. 361.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 53. S. 487.
[3]) Arch. f. exp. Path. Bd. 12. S. 237.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 7. S. 166.

flasche mit Platinchlorid, dann mit dem 5 bis 6fachen Volumen einer Mischung von 2 Th. absolutem Alkohol und 1 Th. Aether versetzt, der Niederschlag nach 24stündigem Stehen an einem kühlen Ort auf dem Filter gesammelt und mit Alkoholäther gut ausgewaschen. Nach dem Verdunsten des Alkohols wird der Niederschlag sammt dem Filter in der inzwischen getrockneten Flasche mit Wasser, welches einige Procente Salzsäure enthält, übergossen und mit metallischem Zink bei mässiger Wärme digerirt. Nach kurzer Zeit ist der ganze Platinniederschlag zersetzt. Man erhält beim Filtriren und Auswaschen eine farblose Flüssigkeit, welche in der gewöhnlichen Weise in einer Retorte unter Zusatz von gebrannter Magnesia der Destillation unterworfen wird. Man setzt dieselbe so lange fort, bis das Destillat keine Spur einer alkalischen Reaction mehr zeigt. Das Destillat wird in verdünnter titrirter Schwefelsäure aufgefangen, nach Beendigung der Destillation der Inhalt der Vorlage auf dem Wasserbad concentrirt und durch Titriren mit Natronlauge das Ammoniak bestimmt.

Sehr bequem ist zur Destillation ein Stehkolben mit Kühler, an dessen unteren Ende ein geräumiger Will-Varrentrapp'scher Apparat mittelst Kautschukschlauch dicht angesetzt ist; es empfiehlt sich, die in demselben vorgeschlagene Säure mit etwas Rosolsäure zu färben.

Schmiedeberg hat diese Methode ursprünglich für Hundeharn angegeben, bei denen die Schlösing'sche im Allgemeinen zwar richtige, mitunter aber etwas zu hohe Werthe giebt.

3. Abstammung des Ammoniaks. Die Nahrung enthält nur äusserst geringe Mengen von Ammonsalzen, ausserdem verschwindet dasselbe im Harn beim Hunger nicht, das Ammoniak entsteht also ohne Zweifel im Körper aus dem zerfallenden Eiweiss. Nach Schmiedeberg ist die Menge des im Körper entstehenden kohlensauren Ammoniak sehr gross und der Harn enthält nur einen kleinen Rest, welcher der Umwandlung in Harnstoff entgeht. Die Grösse dieses Restes hängt von der Menge der im Körper entstehenden oder von aussen zugeführten Säure ab. Schmiedeberg begründet diese Anschauung auf die von ihm und Walter[1]) gemachte Entdeckung, dass beim Hunde nach Zuführung von Säuren die Menge des im Harn ausgeschiedenen Ammoniaks steigt, im Gegensatz zu den Pflanzenfressern, bei denen nach den früheren Beobachtungen von E. Salkowski[2]) die Zuführung von Säuren keine Zunahme des Ammoniaks, sondern eine solche der Alkalien im Harn bewirkt. Bei Pflanzenfressern würde also alles Ammoniak in Harnstoff übergehen, gleichgültig, ob viel oder wenig Säure im Körper vorhanden ist.

Im vollen Einklang mit den Schmiedeberg'schen Anschauungen gelingt es auch beim Hunde die Ammoniakausscheidung durch Zuführung von Alkalien auf eine sehr geringe Menge herabzudrücken. Während bei einem mit Fleisch gefütterten

---

[1]) Arch. f. exp. Path. Bd. 7. S. 148.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 53. S. 1 und Bd. 58. S. 486.

Hunde ohne Alkalizufuhr das Verhältniss von Ammoniak zum Gesammtstickstoff ($NH_3 : N$) wie 1 : 1,5 war, gelang es durch gleichzeitige Fütterung mit essigsaurem Natron dieses Verhältniss bis auf 1 : 57 umzuändern. (I. Munk und E. Salkowski[1]).

Der menschliche Organismus verhält sich der Säurezufuhr gegenüber, wie der des Fleischfressers (Hallervorden[2]), ebenso auch der Alkalizufuhr gegenüber (Coranda[3]); auch beim Menschen steigt die Menge des Ammoniaks bei Zufuhr von Säuren, sinkt bei Verabreichung von Alkalien.

4. Die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Ammoniaks beträgt nach älteren Angaben von Neubauer[4]) bei gesunden, erwachsenen Personen durchschnittlich 0,7 Grm. NH_3 p. d. (Diese Quantität würde über 2 Grm. Schwefelsäure [SO_4H_2] sättigen). Coranda fand bei einem und demselben Individuum 0,3998 Grm. NH_3 bei pflanzlicher Kost im Mittel von 9 Tagen; 0,6422 NH_3 bei gemischter Kost; 0.875 bei Fleischnahrung. Die Menge des Ammoniaks nimmt zu: 1) bei Einführung von Ammoniaksalzen; ausgenommen jedoch kohlensaures Ammoniak, welches auch beim Menschen nach den Versuchen von Coranda in Harnstoff übergeht und 2) nach Zufuhr von Säuren (Hallervorden[5]). Bei gleichbleibender Diät schied H. an 5 Tagen 4,139 NH_3 aus, an anderen 5 Tagen, nachdem an 2 Tagen 5,62 Grm. HCl eingenommen waren, dagegen 6,194 Grm., also 2,035 Grm. mehr, während die eingenommene Salzsäure 2,6 NH_3 erfordert haben würde.

§ 37. Eisen.

1. Vorkommen. Das Eisen ist im Gegensatz zu allen anderen Mineralsubstanzen des Harns nicht direct nachzuweisen, sondern erst nach dem Veraschen, es befindet sich im Harn also nicht als Salz, sondern als eisenhaltige organische Substanz. Selbst nach dem Einnehmen von Eisensalzen ist nach E. Hamburger[6]) das Eisen nicht immer direct im Harn nachweisbar. Nach Magnier[7]) enthält der durch Bleiacetat im Harn bewirkte Niederschlag fast alles Eisen.

2. Zum Nachweis des Eisens dampft man etwa 50 Cub.-Ctm. Harn in der Platinschale ein, verascht den Rückstand auf freiem Feuer und zieht die kohlehaltige Asche mit verdünnter Salzsäure aus;

[1]) Virchow's Arch. Bd. 71. S. 500.
[2]) Arch. f. exp. Path. Bd. 12. S. 84.
[3]) Arch. f. exp. Path. Bd. 12. S. 76.
[4]) Harnanalyse. 7. Aufl. S. 68.
[5]) Arch. f. exp. Path. Bd. 12. S. 237.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 191; Bd. 4. S. 248.
[7]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 1796.

in dem Auszug ist das Eisen durch Ferrocyankalium (Blaufärbung) oder durch Rhodankalium (Rothfärbung) nachweisbar.

3. Quantitative Bestimmung.

A. Princip. Zur quantitativen Bestimmung dient stets die Reaction der Eisenoxydulsalze mit Kaliumpermanganat, welche sich in einer, freie Schwefelsäure enthaltenden Lösung nach der Gleichung:

$$10(FeSO_4) + 2(MnO_4K) + 8SO_4H_2 = 5(Fe_2[SO_4]_3) + 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O.$$

zu schwefelsaurem Eisenoxyd, schwefelsaurem Manganoxydul, Kaliumsulfat und Wasser umsetzen. Hat man eine Lösung von übermangansaurem Kali von bekanntem Gehalt, so kann man danach den Eisengehalt bestimmen. Natürlich kann diese Bestimmung nur in Lösungen vorgenommmen werden, welche keine Spur organischer Substanz enthalten: der Harn ist also wie zum qualitativen Nachweis des Eisens zu veraschen.

B. Herstellung der Kaliumpermanganatlösung (Chamäleonlösung). Da der Eisengehalt des Harns sehr gering ist, so darf man auch nur eine sehr verdünnte Chamäleonlösung anwenden, zweckmässig eine solche, von der jeder Cub.-Ctm. 0,56 Milligr. Eisen entspricht. Man wägt 0,3165 Grm. trockenes, reines übermangansaures Kali genau ab, löst in Wasser und verdünnt die Lösung auf ein Liter.

Die Prüfung der Lösung auf ihre Richtigkeit geschieht am einfachsten durch Oxalsäurelösung. Man wägt 0,630 Grm. reine nicht verwitterte Oxalsäure ab, löst in Wasser, verdünnt auf 1 Liter. 50 Cub.-Ctm. dieser Lösung versetzt man mit einigen Cub.-Ctm. verdünnte Schwefelsäure, erhitzt auf dem Drahtnetz und lässt die Chamäleonlösung aus der Bürette einfliessen, bis eine bleibende schwach röthliche Färbung eintritt, am besten erkennbar, wenn man den Kolben auf ein Stück weisses Papier stellt. Verbraucht man hierzu 50 Cub.-Ctm. der Chamäleonlösung, so ist der Titer richtig und die Lösung entspricht genau 0,56 Milligr. Eisen im Cub.-Ctm. Findet eine so genaue Uebereinstimmung nicht statt, so thut man gut, die Lösung nicht zu ändern, sondern die Abweichung in Rechnung zu setzen. Hat man z. B. statt 50 Cub.-Ctm. 51,7 verbraucht, so ist die Lösung zu dünn und 1 Cub.-Ctm. entspricht nicht 0,56 Milligr. Eisen, sondern $\frac{0,56 \cdot 50}{51,7} = 0,541$ Milligrm. Eisen.

C. Zur Ausführung der Bestimmung im Harn[1]) dampft man eine nicht zu kleine Menge Harn (etwa $^1/_5$ bis $^1/_3$ der Tagesquantität) in der Platinschale ein, und erhitzt dann auf freiem Feuer, bis keine Dämpfe mehr entweichen, übergiesst die Kohle mit rauchender Salzsäure, erwärmt, verdünnt mit Wasser, filtrirt durch ein aschefreies schwedisches Filter, wäscht aus, bewahrt die Lösung auf. Filter und Kohle werden getrocknet, in die Platinschale zurückgebracht und nach Zusatz einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure völlig verascht. Nun wird die salzsaure Lösung zur Asche gegossen, etwas verdünnte Schwefelsäure hinzugesetzt, eingedampft, geglüht. Der Glührückstand wird unter Erwärmen in einer Mischung von 8 Gew.-Th. concentrirter Schwefelsäure und 3 Gew.-Th. Wasser ge-

[1]) Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 191.

löst, dann verdünnt. Um das Eisen in dieser Lösung zu bestimmen, muss man es zuerst in Oxydul überführen; dieses geschieht durch Erwärmen nach Zusatz von etwas schwefliger Säure oder schwefligsaurem Natron. Der Ueberschuss von schwefliger Säure wird durch Auskochen im Kohlensäurestrom entfernt. Zu diesem Zweck bringt man die Lösung in einen Kolben, der mit einem doppelt durchbohrten Kork verschlossen ist. Durch die Bohrung gehen zwei Röhren: die eine, welche zum Einleiten der Kohlensäure dient, reicht bis nahe an die Oberfläche der Flüssigkeit, die andere mündet dicht am Kork. Man leitet das entweichende Gas durch ganz verdünnte Chamäleonlösung, bis sich diese nicht mehr entfärbt.

In der so erhaltenen Lösung bestimmt man nun das Eisen durch Titriren mit der Chamäleonlösung genau in derselben Weise, wie oben bei der Titerstellung angegeben. Die erste beim Umschwenken bleibende röthliche Färbung bezeichnet die Endreaction, auf eine allmälig eintretende Entfärbung braucht man nicht Rücksicht zu nehmen.

D. Die Berechnung ergiebt sich von selbst.

4) Die Angaben über den Eisengehalt des Harns sind äusserst spärlich. Nach Magnier[1]) variirt die Menge zwischen 3 und 11 Milligr. im Liter. Nach einigen (nicht veröffentlichten) Beobachtungen, die Verf. gelegentlich gemacht hat, wird bei acuten fieberhaften Krankheiten in der Fieberperiode weit mehr Eisen ausgeschieden, wie in der fieberfreien Zeit, wohl in Zusammenhang mit einer stärkeren Zerstörung von Blutkörperchen. — Von eingenommenen Eisensalzen gehen nur sehr geringe Mengen in den Harn über (Hamburger[2]).

§ 38. Salpetersaure und salpetrigsaure Salze.

1. Vorkommen. Auf den Gehalt des Harns an salpetersauren Salzen hat Schönbein aufmerksam gemacht. Sch. wies die Salpetersäure nach durch Eindampfen nach dem Zusatz von Kali: aus dem Rückstand entwickelte Schwefelsäure Dämpfe, die Jodkaliumkleister tief bläuten und mit Indigolösung gefärbtes Papier bleichten. Dieselben bestehen aus Untersalpetersäure und Chlor. Diese Reaction könnte auch auf salpetrige Säure bezogen werden, allein diese ist nach Schönbein im frischen Harn nicht nachweisbar, wohl aber, wenn der Harn durch Entwicklung von Bacterien getrübt ist: er färbt dann mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Jodkaliumkleister blau. Offenbar findet bei der Zersetzung des Harns die schon seit lange bekannte Reduction von Nitrat zu Nitrit durch Fäulniss statt. Nach den Untersuchungen von F. Röhmann[3]) ist die Quelle der Salpetersäure im Trinkwasser und den Nahrungsmitteln zu suchen, wie schon Schönbein vermuthet hatte. Milch, Brod und Fleischextract erwiesen sich frei von Nitraten und aus dem Harn eines Kaninchens verschwand dementsprechend die vorher reichlich vorhandene Salpetersäure bei Fütterung mit Milch und Brod. Ebensowenig liess sich eine Spur von Salpetersäure bei Fleischnahrung oder protrahirtem Hunger im Hundeharn auffinden. Röhmann hat weiterhin noch besonders nachgewiesen,

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 1796.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 248.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 94 und 231.

dass die bei der Harnfäulniss entstehende salpetrige Säure nicht aus Ammoniak durch Oxydation hervorgeht.

Von eingegebenen salpetersauren Salzen wird nach Röhmann ein Theil unverändert ausgeschieden, ein wechselnder Antheil verschwindet vollständig. Eingeführtes salpetrigsaures Salz wird zum Theil unverändert ausgeschieden, zum Theil als Salpetersäure, ein Antheil verschwindet aber auch hiervon vollständig.

2. Nachweis und quantitative Bestimmung der Salpetersäure.

Röhmann empfiehlt hierzu die Schulze'sche Methode der quantitativen Bestimmung der Salpetersäure im Wasser [1]). 100 bis 200 Cub.-Ctm. Harn werden auf etwa 50 Cub.-Ctm. eingedampft, dann in einen mit Röhrenleitungen versehenen Kolben gebracht und in diesem bis auf 10 Cub.-Ctm. weiter verdampft, die Luft im Kolben durch den Wasserdampf vertrieben. In den nunmehr luftleer gewordenen Kolben lässt man Eisenchlorür und Salzsäure einfliessen. Die Salpetersäure und salpetrige Säure gehen hierbei in Stickoxyd über. Dasselbe wird über ausgekochter Natronlauge aufgefangen. Zur Constatirung, dass die zum Auffangen benutzte Probirröhre in der That Stickoxyd enthält, lässt man etwas Luft hinzutreten: es bildet sich der rothe Dampf der Untersalpetersäure. Zur quantitativen Bestimmung bedient man sich einer in Cub.-Ctm. getheilten Röhre und reducirt das abgelesene Gasvolumen nach der bei der Bestimmung des Stickstoffs nach Hüfner S. 53 angegebenen Formel auf 0° und 760 Mm. Quecksilberdruck. Jeder Cub.-Ctm. entspricht 2,413 Milligrm. N_2O_5. In 100 Cub.-Ctm. Harn fand R. 4 bis 5 Milligrm. N_2O_5. Sowohl der qualitative Nachweis, wie die quantitative Bestimmung haben natürlich nur Geltung, wenn es feststeht, dass der Harn nicht gleichzeitig salpetrige Säure enthält. Bei der quantitativen Bestimmung kann etwa vorhandene salpetrige Säure in Abzug gebracht werden.

3. Zur Bestimmung der salpetrigen Säure benutzt Röhmann das von Trommsdorf für die Bestimmung im Trinkwasser angegebene colorimetrische Verfahren. Eine abgemessene Menge Harn, meistens 10 Cub.-Ctm. wird so weit verdünnt z. B. bis auf 500 bis 2000 Cub.-Ctm., dass 100 Cub.-Ctm. der verdünnten Flüssigkeit nach Zusatz von 3 Cub.-Ctm. Chlorzinkstärke (4 Grm. Amylum 100 Wasser, 20 Chlorzink, gekocht), 4 Cub.-Ctm. $^1/_2$ pCtiger Jodkaliumlösug und 3 Cub.-Ctm. verdünnter Schwefelsäure nach 10 bis 20 Minuten eine deutliche Blaufärbung geben. Zum Vergleich dient destillirtes Wasser mit einem Zusatz zwischen 0,02 bis 0,05 Milligrm. Natriumnitrit auf 100 Cub.-Ctm Wasser. Auf demselben Wege wird auch der qualitative Nachweis geführt.

§ 39. Wasserstoffsuperoxyd H_2O_2, Gase des Harns

Als empfindliche Reactionen auf Wasserstoffsuperoxyd empfiehlt Schönbein hauptsächlich folgende:

1) Setzt man zu Wasserstoffsuperoxyd Indigolösung, so tritt eine Entfärbung nur äusserst langsam ein, in kurzer Zeit aber nach dem Zufügen von wenigen Tropfen verdünnter Eisenvitriollösung.

[1]) Kubel und Tiemann: Anleitung zur Untersuchung von Wasser. 2. Aufl S. 54.

2) Eine verdünnte Indigolösung wird mit Salzsäure und dann unter Umrühren mit soviel Mehrfachschwefelkalium in Wasser gelöst, versetzt, dass die Flüssigkeit grade entfärbt ist. Versetzt man die Mischung alsdann mit Wasser, welches nur Spuren von Wasserstoffsuperoxyd enthält und einigen Tropfen Eisenvitriollösung, so tritt eine schnelle Bläuung der Flüssigkeit ein. Der Nachweis des Wasserstoffsuperoxyd im Harn beruht auf diesen Reactionen.

1) Zu 200 Cub.-Ctm. Harn setzt man soviel Indigolösung, dass die Farbe desselben deutlich grün ist und theilt dann in zwei Hälften. Die eine versetzt man mit einigen Tropfen Eisenvitriol (Ferrosulfat), die andere nicht. Die mit Eisenvitriol versetzte Probe wird dann schnell heller, die Controlprobe bewahrt ihre Farbe.

2) Man versetzt 30 bis 40 Cub.-Ctm. Harn mit 8 bis 12 Tropfen der nach obiger Vorschrift durch Salzsäure und Mehrfachschwefelkalium entfärbten Indigolösung, dann mit einigen Tropfen Eisenvitriol: das Gemisch bläut sich alsbald.

Die Gase des Harns. Durch Auspumpen des Harns erhält man kleine Mengen von Gasen. in denen die Kohlensäure über die anderen Gase — Sauerstoff und Stickstoff — überwiegt. Die Angaben über den Gehalt an Sauerstoff und Stickstoff bewegen sich fast alle unter 1 Vol.-pCt., die meisten erreichen diesen Werth noch lange nicht. Für die Kohlensäure giebt Planer 4,4 bis 9,96 pCt. an, Pflüger 14,30 pCt. Ewald hat den Kohlensäuregehalt in einer Reihe von fieberhaften Krankheitsfällen untersucht. Mit Ausnahme eines Falles entsprach der Steigerung der Körpertemperatur auch regelmässig ein höherer Gehalt des Harns an Kohlensäure.

Capitel III.

Abnorme Harnbestandtheile.

Als Substanzen, welche nur pathologisch oder nur sehr selten in gelöster Form im Harn vorkommen, können betrachtet werden:

Albumin. — Globulin. — Hemialbumose. — Pepton. — Mucin. Traubenzucker. — Milchzucker. — Inosit. — Dextrin. — Gallensäuren. — Gallenfarbstoffe. — Blutfarbstoff. — Urorubrohaematin und Urorubrofuscin. — Melanin. — Leucin. — Tyrosin. — Oxymandelsäure. — Allantoin. — Fett, Lecithin und Cholesterin. — Aceton und Alkohol. — Baumstark's Körper $C_3H_8N_2O_2$. — Urocaninsäure. — Schwefelwasserstoff.

§ 40. Albuminsubstanzen.

Von den eigentlichen Albuminsubstanzen kommen im Harn fast ausschliesslich diejenigen vor, welche im Serum sehr vorwiegen, das Serumalbumin und das Serumglobulin.

I. Serumalbumin.

1. Vorkommen. Serumalbumin findet sich reichlich im Blutserum, der Lymphe und in pathologischen Transsudaten, in geringer Menge in der Milch. Im Blutserum beträgt seine Menge nach Frédéricq[1]) 2,7 bis 4,22 pCt.

2. Zur *Darstellung* sättigt man Blutserum nach Hammarsten[2]) mit krystallisirter schwefelsaurer Magnesia, bis ein Theil ungelöst bleibt, filtrirt von dem ausgefällten Serumglobulin und dem Ueberschuss von Magnesiumsulfat ab und bringt das Filtrat in einen Dialysator. Man setzt die Dialyse unter häufigem Wechsel des Wassers so lange fort, bis das Aussenwasser frei von Sulfaten und Chloriden ist und verdampft den Inhalt des Dialysators im Vacuum neben Schwefelsäure.

3. Eigenschaften. So dargestellt bildet das Serumalbumin eine hellgelbe, durchsichtige, harte und spröde, völlig amorphe Masse, die

---

[1]) Arch. de biol. Bd. 1. S. 17.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 17. S. 453.

sich langsam, jedoch nahezu vollständig in Wasser löst. Die Lösung dreht die Polarisationsebene nach links und zwar beträgt die specifische Drehung $[\alpha]_D$ nach Hoppe-Seyler 56°, nach Frédéricq im im Mittel 57.27°.

Verhalten zu Reagentien.

1) Die Lösung wird gefällt durch die Salze vieler schwerer Metalle unter Bildung von Metallalbuminaten, aus denen durch Schwefelwasserstoff das Serumalbumin wieder erhalten werden kann. Die Kupferverbindung, erhalten durch Fällung mit schwefelsaurem Kupfer, ist von grünlicher Farbe, in Alkali mit blauer Farbe löslich.

2) Ebenso entstehen Niederschläge bei Zusatz von Tanninlösung und von stark mit Salzsäure angesäuerter Lösung von phosphorwolframsaurem Natron. Beide Fällungen treten noch in sehr grosser Verdünnung ein und die Fällung ist so vollständig, dass das Filtrat kein Eiweiss mehr enthält; diese Reactionen sind aber nicht characteristisch, da beide Reagentien alle Eiweisskörper, Hemialbumose, Pepton, daneben auch noch manche anderen Substanzen fällen.

3) Von grosser Empfindlichkeit ist das Verhalten einer mit wenigen Tropfen Essigsäure angesäuerten Lösung zu Ferrocyankalium. Dasselbe bewirkt einen flockigen Niederschlag, der sich weder im mässigen Ueberschuss von Ferrocyankalium, noch von Essigsäure merklich löst; auch Salze lösen ihn nicht auf.

4) Bei Einwirkung von Kali oder Natronlauge geht das Serumalbumin in Alkalialbuminat über. Beim Neutralisiren der alkalischen Lösung fällt alsdann coagulirtes Albumin (Albuminat, Proteïn) aus.

5) Die Einwirkung von Säuren hängt ausser von der Natur der Säure von verschiedenen Nebenbedingungen ab. Auf Zusatz von Essigsäure bleibt die Lösung klar, falls sie nicht sehr stark salzhaltig ist (gesättigt mit Magnesiumsulfat oder Kochsalz etc.); in diesem Falle entsteht durch Essigsäurezusatz ein Niederschlag. — Salpetersäure bewirkt einen Anfangs verschwindenden, später bei einem gewissen Ueberschuss von Salpetersäure bleibenden Niederschlag von coagulirtem Albumin.

Kocht man die Mischung, so färbt sie sich gelb (bei geringem Niederschlag erfolgt dabei vollständige Wiederauflösung) unter Bildung von Nitroproducten, sog. Xanthoproteinreaction.

6) Dieselbe Fällung entsteht bei starkem Zusatz von Alkohol und beim Kochen der Lösung. Sehr concentrirte Lösungen von Serumalbumin gerinnen auch bei ziemlich stark alkalischer oder saurer Reaction, bei irgend verdünnteren ist dieses aber nicht mehr der Fall. So gerinnt auf $^1/_{10}$ verdünntes Blutserum beim Kochen in der Regel nicht in Folge seiner alkalischen Reaction. Die Ausscheidung tritt sofort ein, wenn man die heisse Lösung mit Essigsäure genau neutralisirt. Setzt man zu dem gekochten $^1/_{10}$ Serum, das dabei nur opalisirend wird, Kochsalz, so scheidet sich coagulirtes Albumin

aus. Ebenso geben stark saure Lösungen Gerinnung bei hinreichendem Salzgehalt.

Der Einfluss von Alkali oder Säure auf die Gerinnungsfähigkeit beim Kochen ist um so schädlicher, je geringer der Salzgehalt der Albuminlösung oder mit anderen Worten: je grösser der Salzgehalt, um so weiter darf sich die Reaction der Albuminlösung von der neutralen entfernen, ohne dass die Coagulationsfähigkeit beim Erhitzen dadurch beeinträchtigt wird.

Beim Digeriren mit pepsinhaltiger Salzsäure von 0,3 pCt. HCl bildet das Serumalbumin Syntonin, Hemialbumose und Pepton; beim Kochen mit starken Säuren zerfällt es unter Bildung von Leucin und Tyrosin.

II. Serumglobulin.

1. Vorkommen. Globulin kommt im Blutserum in wechselnder Menge vor, bald das Serumalbumin an Menge übertreffend, bald dahinter zurückstehend. Frédéricq fand für Blutserum:

	Serumglobulin	Serumalbumin	Summa
vom Rind	3,58	3,83	7,41
» »	5,79	2,70	8,49
» Kaninchen	1,26	4,22	5,48

2. Darstellung nach Hammarsten und Frédéricq. Pferdeblutserum, auf das 15 bis 20fache verdünnt, wird mit Essigsäure schwach angesäuert. Der Niederschlag besteht im Wesentlichen aus Globulin und ist nur durch etwas fibrinogene Substanz verunreinigt. Diese Verunreinigung lässt sich ausschliessen, wenn man das Globulin direct aus unverdünntem Serum durch Eintragen von krystallisirtem Magnesiumsulfat bis zur Sättigung ausfällt und durch Waschen mit gesättigter Lösung von Magnesiumsulfat von beigemischtem Serumalbumin befreit. Der Niederschlag löst sich beim Digeriren mit Wasser in Folge des Salzgehaltes auf. Durch wiederholtes Fällen mit Magnesiumsulfat kann das Paraglobulin rein erhalten werden.

3. Eigenschaften. So dargestellte Globulinlösungen von 15 bis 20 pCt. sind nach Frédéricq klar, aber stark opalisirend und halten sich Jahre lang ohne Veränderung. Sie drehen die Polarisationsebene nach links und zwar beträgt die specifische Drehung $[\alpha]_D$ im Mittel 47,8°. — Das Globulin selbst ist unlöslich in Wasser und in concentrirter Salzlösung, löslich dagegen in verdünnten Salzlösungen. Eine salzhaltige Lösung wird daher sowohl durch Wasser als auch durch Salzzusatz gefällt. Die salzhaltigen Lösungen werden durch Zusatz von Alkohol, Salpetersäure, sowie durch Kochen coagulirt. In verdünntem Alkali löst sich das Globulin auf, geht aber in der Lösung allmälig in Alkalialbuminat über.

III. Nachweis von Eiweiss. Die gewöhnlich gebrauchten Eiweissproben nehmen auf die Unterscheidung von Serumalbumin und Serumglobulin keine Rücksicht. Durchaus erforderlich ist für alle Proben, dass der Harn absolut klar ist; meistens ist dieses durch

Filtriren zu erreichen; bacterienhaltige Harne sind indessen oft auch durch doppelte Filter nicht zu klären. Die Klärung gelingt aber wohl stets, wenn man den Harn mit etwas Magnesia usta durchschüttelt oder einige Tropfen einer Lösung von Magnesiumsulfat und dann von kohlensaurem Natron hinsetzt und durchschüttelt. Der entstehende Niederschlag reisst die Trübungen mit und das Filtrat ist ganz klar.

a) Die Kochprobe. Normaler Harn von saurer Reaction bleibt beim Kochen in der Regel klar, nicht selten aber tritt beim Kochen eine flockige Ausscheidung von Calciumphosphat auf, welche die grösste Aehnlichkeit mit coagulirtem Eiweiss hat. Die Ausscheidung beruht auf der beim Kochen des Harns eintretenden alkalischen Reaction. Neutrale Harne zeigen daher die Erscheinung häufiger wie saure. Die Ursache für die Abnahme der Acidität resp. Eintritt der Alkalescenz ist wahrscheinlich das Entweichen der freien Kohlensäure aus dem Harn.

Bei Zusatz einer minimalen Menge Essigsäure löst sich der Calciumphosphatniederschlag auf, während das Eiweisscoagulum bleibt resp. stärker wird. Indessen löst sich auch das Eiweisscoagulum auf, sobald man beim Essigsäurezusatz nicht sehr vorsichtig ist. Ist der Salzgehalt des Harns ein irgend erheblicherer, so ist die Wiederauflösung nicht zu befürchten; man stellt die Kochprobe daher am zweckmässigsten so an, dass man den Harn zuerst mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt — bis zur deutlich sauren Reaction —, dann mit etwa $^1/_6$ des Volumens concentrirter Kochsalzlösung oder Magnesiumsulfatlösung oder schwefelsaurem Natron. Enthält der Harn Eiweiss, so tritt jetzt beim Erhitzen eine feinflockige Trübung resp. ein dicker, flockiger Niederschlag auf. So angestellt ist die Probe absolut beweisend für Albumin und wird an Feinheit von keiner anderen übertroffen.

b) Die Salpetersäureprobe. Man versetzt den Harn mit ein Drittel seines Volumens reiner Salpetersäure von 1,2 spec. Gewicht. (Acid. nitric. Ph. G.). Bleibt der Harn dabei klar, so ist er frei von Eiweiss.

Erwärmen ist in diesem Falle überflüssig, ja es kann sogar zu Irrthümern Veranlassung geben. Nicht selten entsteht nämlich in eiweissfreien Harnen, wenn man sie lange Zeit mit Salpetersäure erwärmt, eine Trübung, welche sich nach einiger Zeit flockig zusammenballt. Ueber die Natur dieser Niederschläge ist nichts Sicheres bekannt, man findet in denselben etwas Indigroth, doch macht dieses jedenfalls nicht die Hauptmenge aus.

Wird der Harn bei Salpetersäurezusatz trüb, so kann die Trübung auf Ausscheidung von harnsauren Salzen oder von Eiweiss beruhen; zur Entscheidung erwärmt man gelinde: harnsaure Salze lösen sich dabei auf, während Albumin bleibt. Starkes Kochen ist durchaus fehlerhaft, nicht allein aus dem oben angegebenen Grunde, sondern auch, weil kleine Mengen Eiweiss beim anhaltenden Kochen mit Salpetersäure zerstört werden können. Mitunter beobachtet man Trübungen auf Salpetersäurezusatz in Harnen, die nach dem Gebrauch von Balsamum

Copaivae etc. entleert sind. Diese Trübungen, die auf Ausscheidung von Harzsäuren beruhen, hellen sich beim Erwärmen etwas auf, verschwinden bei Alkoholzusatz.

c) Probe mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Man säuert eine Probe mit Essigsäure stark an und setzt dann einige Tropfen Ferrocyankaliumlösung hinzu. Bei Gegenwart selbst sehr geringer Mengen Albumin entsteht Trübung resp. flockiger Niederschlag.

Hemialbumose wird gleichfalls durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt, der Niederschlag ist aber so stark löslich in Salzen, dass dieser Umstand für den Eiweissnachweis kaum in Betracht kommt. — Alle sonst zum Nachweis vorgeschlagenen Fällungsmittel, wie Phenol, Pikrinsäure, Metaphosphorsäure, sind ganz entbehrlich.

3. Für die *quantitative Bestimmung* sind eine sehr grosse Anzahl von Methoden in Vorschlag gebracht, ein Zeichen, dass sie alle in irgend einer Hinsicht zu wünschen übrig lassen.

Die besten Resultate giebt die allerdings etwas umständliche Ausfällung des Albumins durch Kochen und Wägung des Niederschlages. Das Verfahren kann nach zwei Modificationen ausgeführt werden.

a) Scherer'sche Methode. 100 Cub.-Ctm. des völlig klaren Harns bringt man in ein Becherglas, das davon etwa zur Hälfte gefüllt wird, setzt, falls die Reaction nicht deutlich sauer ist, ein Tröpfchen Essigsäure hinzu und erhitzt im Wasserbad direct, indem das Bechergläschen in das Wasserbad hineinhängt, etwa eine halbe Stunde lang, bis gute grobflockige Gerinnung erreicht ist. Das Eintreten derselben wird durch Zusatz einer Spur verdünnter Essigsäure oft sehr befördert, doch muss man mit dem Zusatz sehr vorsichtig sein.

Man filtrirt durch ein bei 110° getrocknetes Filter aus schwedischem Papier mit schwacher Saugevorrichtung, bringt das Eiweiss mittelst Gummiwischers auf das Filter und wäscht mit heissem Wasser nach, bis das Filtrat keine Reaction auf Chloride mehr giebt, giesst das Filter noch einige Mal voll absolutem Alkohol und nachdem dieser abfiltrirt zwei Mal voll Aether, trocknet bei 110° bis zur Gewichtsconstanz und wägt. Der gewogene Niederschlag stellt bei diesem Verfahren dem grössten Theil nach, eine kreideweisse, leicht zerreibliche Masse dar, nur ein kleiner Theil wird hornartig und dann gelb-bräunlich.

Ist die Menge des Eiweiss sehr gross, so wird man gut thun, das Filter sammt Eiweiss zu veraschen und die Asche abzuziehen. Bei geringeren Eiweissmengen kann man die Asche getrost vernachlässigen, sie ist bei sorgfältiger Arbeit sehr gering. Das gewogene Eiweiss dient zweckmässig zur Untersuchung auf Blutfarbstoff, wenn der Nachweis erwünscht erscheint. Die ganze Bestimmung nimmt, gutes Filtrirpapier und gewogenes Filter vorausgesetzt, incl. Trocknen etwa 4 bis 5 Stunden in Anspruch.

b) Methode von Berzelius. Man dampft 50 bis 100 Cub.-Ctm. Harn mit Essigsäure angesäuert, auf dem Wasserbad ein, extrahirt den Rückstand mit heissem Wasser und Alkohol, bringt auf gewogenes Filter, trocknet und wägt.

Veraschen ist bei dieser Methode unumgänglich, da das Albumin weit stärker durch Salze verunreinigt ist; kleine Fehler können entstehen durch Gehalt des Niederschlages an Harnsäure. Verf. zieht die Scherer'sche Methode bei Weitem vor.

Ist die Menge des Albumins sehr gross, so kann man es durch Circularpolarisation (vergl. beim Traubenzucker) bestimmen. Der Harn muss dazu absolut klar und frei von Zucker sein. Ist er nicht ganz klar, so kann man ihn nach Hoppe-Seyler durch Zusatz von Essigsäure oder kohlensaurem Natron oder etwas Kalkmilch klären; auch Magnesiumsulfat + kohlensaures Natron dürfte zweckmässig sein.

Auf die Abweichung der specifischen Drehung des Albumins von der des Traubenzuckers braucht man nicht Rücksicht zu nehmen, man kann vielmehr die Zuckertheilung direct für Albumin benutzen, umsomehr, als das Albumin des Harns durchaus nicht allein Serumalbumin ist. An Genauigkeit ist diese Methode indessen mit der gewichtsanalytischen nicht entfernt zu vergleichen. Die Ablesungen sind höchstens bis auf $^1/_{10}$ Procent genau. Fälle, in denen der Eiweissgehalt höher wie 0,5 pCt., sind aber schon selten, man sieht, wie gross der relative Fehler dabei ist.

Eine gewissermassen indirecte Wägungsmethode ist die von Bornhardt[1]). B. sucht das langwierige Trocknen des Eiweiss dadurch zu umgehen, dass er das Volumen des Eiweiss ermittelt. Unter Zugrundelegung des von ihm zu 1,314 ermittelten spec. Gewichts des Eiweiss wird daraus das absolute Gewicht berechnet. Das Eiweiss wird nach der Scherer'schen Methode ausgefällt und wenn es einen gewissen Grad von Trockenheit erreicht hat, mit Hülfe einer feinen Pincette in ein Picnometer übertragen, das mit Wasser halb gefüllt ist und, nachdem alles Eiweiss in dasselbe gebracht ist, bis zur Marke aufgefüllt wird. Da das Eiweiss specifisch schwerer ist, wie Wasser, so muss nun das Picnometer mehr wiegen, wie vorher, nur mit Wasser gefüllt. Aus der Gewichtsdifferenz D ist die Gewichtsmenge des Eiweiss zu berechnen nach folgender Formel:

$$x = \frac{D \cdot 1,314}{0,314}.$$

Methoden zur Titrirung sind angegeben von Boedecker (mit Essigsäure + Ferrocyankalium) von Girgensohn (mit Tannin), ohne dass sich dieselben Geltung verschafft haben.

Erwähnung verdient noch ein theoretisch sehr interessantes Verfahren von Lang, Häbler und Bornhardt, das darauf beruht, dass der Harn nach dem Auscoaguliren des Eiweiss ein etwas niedrigeres spec. Gewicht zeigt. Practisch ist dasselbe sehr schwer ausführbar und die Gewichtsdifferenzen so gering, dass dadurch die Beweiskraft der Schlüsse sehr beeinträchtigt wird.

Zur annähernden Bestimmung des Albumins hat Stolnikoff[2]) folgendes Verfahren vorgeschlagen: Man verdünnt den Harn und giesst ihn vorsichtig auf reine Salpetersäure von 1,2 spec. Gew., die sich in einem Reagensglas befindet. An der Berührungsstelle entsteht ein weisser Ring (Heller'sche Probe). Man verdünnt nun den Harn so lange, bis der Ring sich in $1^1/_2$ Minuten deutlich aus-

[1]) Arch. f. klin. Med. Bd. 16. S. 222.

[2]) Petersb. med. Wochenschr. 1876. No. 12.

bildet. Nach Stolnikoff entspricht dieses Verhalten einem Gehalt von 0,014 p. M. an Albumin, nach Musculus[1]) dagegen von 0,08 p. M. Hammarsten und Brandberg[2]) finden als Grenze der Reaction 0,033 p. M.

4. Vorkommen des Eiweiss im Harn. Kleine Mengen Eiweiss können nach den Angaben von Leube, die zahlreiche Bestätigung erfahren haben, auch unter physiologischen Verhältnissen beim Gesunden vorkommen, namentlich in den Vormittagsstunden (vergl. hierüber den 2. Theil), grössere sind stets pathologisch. Die von Kranken ausgeschiedenen Eiweissmengen sind sehr wechselnd, betragen durchschnittlich 2 bis 3 Grm. p. d., selten mehr als 5 Grm. Doch sind auch Fälle beobachtet, in denen der Harn bis 20 Grm. Eiweiss enthielt.

Was das Vorkommen der beiden Albumine betrifft, so kommt nach älteren Angaben von Senator[3]) das Paraglobulin besonders im Harn von Blasencatarrh und amyloider Degeneration vor, indessen war zur Zeit der Untersuchungen von Senator die Fällbarkeit des Paraglobulins durch Magnesiumsulfat noch nicht bekannt. Senator wies das Paraglobulin nach durch starkes Verdünnen des Harns bis zum spec. Gew. 1003 und mehrstündiges Einleiten von Kohlensäure. Auch allen anderen Angaben liegt diese Methode oder die Dialyse zu Grunde, die gleichfalls nicht ausreichend ist.

In neuester Zeit hat Estelle Angaben hierüber gemacht.

Estelle sättigt den Harn mit Magnesiumsulfat bis ein kleiner Theil ungelöst bleibt, bringt den Niederschlag sammt dem ungelösten Salz auf ein gewogenes Filter, wäscht mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aus. Der Filterrückstand enthält das Paraglobulin, das Filtrat das Serumalbumin. Der Niederschlag auf dem Filter wird nun mit heissem Wasser behandelt, wobei das Globulin coagulirt, gewaschen, bis das Filtrat frei ist von Schwefelsäure, dann getrocknet, gewogen. In dem ersten Filtrat wird das Serumalbumin in der gewöhnlichen Weise bestimmt. Nach Einspritzung von Serumalbumin in die Venen beim Meerschweinchen trat im Harn nur Serumalbumin auf. In pathologischen Harnen fand sich mitunter nur Paraglobulin, in der Regel bestand das Eiweiss zu $^2/_3$ aus Paraglobulin, zu $^1/_3$ aus Serumalbumin in fast genauer Uebereinstimmung mit dem Gehalt des Blutserums der betreffenden Patienten an den beiden Eiweisskörpern.

§ 41. Hemialbumose, Propepton.

1. Vorkommen. Die Hemialbumose ist ein constantes Zwischenproduct bei der Umwandlung des Eiweiss in Pepton durch die Magenverdauung (W. Kühne[4]), Schmidt-Mülheim[5]), E. Salkowski[6]), sie findet sich dementsprechend reichlich im Mageninhalt nach Verab-

---

[1]) Revue mens. de med. et de chirurg. 1880. S. 704.

[2]) Maly's Jahresber. f. 1880. S. 265.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 60. S. 476.

[4]) Verhandl. der naturhist. Vers. zu Heidelberg. Bd. 1. Heft 4.

[5]) Arch. f. Anat. et Physiol. Physiol. Abth. 1880. S. 34.

[6]) Virchow's Arch. Bd. 81. S. 565.

reichung von Fleisch, sowie im Blut während der Verdauung. Ferner findet sich Hemialbumose im Eiter, mitunter, namentlich pathologisch in Organen, doch liegen hierüber noch keine ausreichenden Beobachtungen vor. Die Hemialbumose ist identisch mit dem von Virchow[1]) im ostemalacischen Knochenmark, neuerdings von Fleischer[2]) im normalen Knochenmark gefundenen Bence-Jones'schen Eiweisskörper (Mulder's Proteindentoxyd). Im Harn wurde die Hemialbumose (von Schmidt-Mülheim Propepton genannt), zuerst gefunden von Macynter und Bence-Jones bei Osteomalacie, später bei derselben Affection von Langendorff und Mommsen[3]), von Lassar[4]) bei artificieller Nephritis; die Bildung der Hemialbumose bei der Verdauung ist von Kühne entdeckt.

2. *Darstellung.* Gut gereinigtes Blutfibrin wird mit künstlichem Magensaft etwa 12 Stunden bei 40° digerirt, aus der Lösung das Syntonin durch genaues Neutralisiren mit kohlensaurem Natron Erwärmen, und Filtriren entfernt, das Filtrat auf etwa 1/4 eingeengt, mit soviel Kochsalzlösung versetzt, dass der Gehalt an Kochsalz etwa 2 pCt. beträgt, dann mit Essigsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt, vom ausgeschiedenen Eiweiss abfiltrirt. Nunmehr säuert man das Filtrat stark mit Essigsäure an und trägt soviel Kochsalz in Substanz ein, dass noch ein Theil ungelöst bleibt. Man befördert die Auflösung durch heftiges Schütteln. Es bildet sich ein reichlicher, klebriger Niederschlag, den man auf ein Filter bringt und mit concentrirter Kochsalzlösung auswäscht; das gleichzeitig bei der Verdauung gebildete Pepton bleibt in Lösung.

Zur Reinigung wird der Niederschlag in Wasser gelöst und nochmals durch Kochsalz gefällt, der Niederschlag sammt dem Kochsalz dann mit Wasser in das innere Gefäss eines Dialysators gebracht und so lange der Dialyse unterworfen, bis im Aussenwasser kein Kochsalz mehr nachweisbar ist, alsdann die Lösung entweder direct oder nach vorhergehender Concentration mit absolutem Alkohol gefällt, mit Alkohol und Aether gewaschen und im Vacuum neben Schwefelsäure getrocknet.

Man kann bei der Darstellung auch von dem Pepton. sicc. von Witte ausgehen, das im Wesentlichen ein Gemenge von Hemialbumose und Pepton ist.

3. *Eigenschaften.* Schneeweisses, in Alkohol unlösliches, aschefreies Pulver, wie die Eiweisskörper schwefel- und stickstoffhaltig. In Wasser ist dieses Präparat in Folge eines minimalen, ihm anhaftenden Essigsäuregehaltes etwas löslich. Setzt man zur Lösung eine Spur kohlensauren Natron, so trübt sie sich, die Hemialbumose ist also an sich unlöslich in Wasser, aber ausserordentlich leicht lös-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 4. S. 309.

[2]) Ebendas. Bd. 81. S. 188.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 69. S. 465.

[4]) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 164.

lich in Spuren von Säuren, Alkalien, Salzen. In der wässrigen Lösung ist die Hemialbumose besonders durch folgende Reaction characterisirt, die in etwa 5procent. Lösung folgendermassen verlaufen:

1) Beim Kochen bleibt die Lösung klar; säuert man die Lösung mit Essigsäure an bis zur stark sauren Reaction und fügt concentrirte Kochsalzlösung hinzu, so entsteht Trübung resp. Niederschlag. Erhitzt man die trübe Lösung, so wird sie klar, beim Erkalten wieder trüb [1]). Setzt man mehr Kochsalz hinzu, so kommt man zu einem Punkt, bei welchem Erhitzen keine Aufhellung mehr bewirkt; bei hinreichendem Zusatz von Kochsalz ist die Ausfällung vollständig.

2) Bei Zusatz von reiner Salpetersäure entsteht Niederschlag, der sich beim Erwärmen unter intensiver Gelbfärbung löst, beim Erkalten wieder erscheint. In einem Ueberschuss von Salpetersäure löst sich der Anfangs entstehende Niederschlag auch in der Kälte wieder auf, gleichfalls unter Auftreten citronen- bis orangegelber Färbung, die durch Alkalizusatz verstärkt wird. Auf diese leichte Bildung von Nitrokörpern, die sehr characteristisch ist, hat Kühne aufmerksam gemacht.

3) Versetzt man die Lösung mit Natronlauge und dann vorsichtig mit Kupfersulfat, so entsteht eine intensive purpurviolete Färbung, die bei Zusatz von zuviel Kupfersulfat in Blau übergeht und damit das Characteristische verliert.

4) Auch noch in ziemlich starker Verdünnung wird die Lösung gefällt durch Phosphorwolframsäure, Tannin, Essigsäure + Ferrocyankalium. Die letztere Reaction wird jedoch durch Gegenwart von Salzen, namentlich Ammonsalzen, leicht gestört. Erhitzt man die Lösung mit einigen Tropfen Millon'schen Reagens, so entsteht eine tief dunkelrothe Färbung resp. ein ebenso gefärbter Niederschlag; bei Gegenwart von viel Kochsalz bleibt die Reaction aus.

Mit dem Pepton stimmt also die Hemialbumose hinsichtlich der Biuretreaction überein, mit dem Eiweiss bezüglich der Fällbarkeit durch Essigsäure + Ferrocyankalium. Das Verhalten beim Kochen, sowie das Verhalten zu Essigsäure + Kochsalz und zu Salpetersäure unterscheidet die Hemialbumose auf das Bestimmteste von beiden Substanzen. — Zur Entfernung von Hemialbumose aus Flüssigkeiten versetzt Schmidt-Mülheim mit essigsaurem Eisenoxyd und erhitzt zum Kochen. Hofmeister empfiehlt Kochen mit Bleioxydhydrat.

4. Nachweis. Es handelt sich in erster Linie um völlige Entfernung des Eiweiss. Man säuert also den Harn mit einigen Tropfen Essigsäure stark an, versetzt mit etwa $^1/_6$ des Volumens concentrirter Kochsalzlösung und erhitzt zum Kochen; trübt sich dabei die Flüssigkeit, so muss man filtriren. Das Filtrat (resp. die ursprüngliche Flüssigkeit) lässt man erkalten. Bei Gegenwart von Hemialbumose entsteht sofort

[1]) Dieses Verhalten hat Adamkiewicz als dem Pepton zukommend beschrieben, sein Pepton war aber mit Hemialbumose verunreinigt.

oder nach weiterem Kochsalzzusatz ein Niederschlag, der sich beim Erhitzen löst, beim Erkalten wieder erscheint. Aus der erkalteten Flüssigkeit kann man durch hinreichenden Kochsalzzusatz (das doppelte Volumen) die Hemialbumose ausfällen. Ist die Menge derselben erheblich, so filtrirt man ab, presst den Niederschlag aus und kann nach dem Lösen in Wasser weitere Reactionen anstellen.

Der Nachweis von Hemialbumose in den Organen wird in ganz ähnlicher Weise geführt. Man befreit die Auszüge durch Aufkochen unter Zusatz von Essigsäure und Kochsalz von gelöstem Eiweiss und fällt schliesslich nach dem Eindampfen durch concentrirte Kochsalzlösung die Hemialbumose aus.

Methoden zur quantitativen Bestimmung, namentlich kleiner Mengen existiren bisher nicht. Man könnte allenfalls den Niederschlag auf einem gewogenen Filter sammeln und wägen, dann veraschen und den Rückstand in Abzug bringen. Derselbe wird aber gegenüber dem Gehalt an Hemialbumose stets sehr erheblich sein. Ist die Menge der Hemialbumose grösser, so kann man den Niederschlag in einem bestimmten Volumen Wasser auflösen und die Polarisation desselben feststellen (die specifische Drehung beträgt etwa $-75)^0$; auch die colorimetrische Methode mit Hülfe der Biuretreaction liesse sich vielleicht anwenden. Im Ganzen hat die Hemialbumose für die klinische Harnuntersuchung bis jetzt wenig Bedeutung, es fehlt jedoch noch an eingehenden Untersuchungen, die wohl manche neue Beziehungen ergeben würden.

§ 42. Pepton.

1. Vorkommen. Das Pepton ist das Endproduct der Magenverdauung der Eiweisskörper und findet sich als solches im Magen und Darminhalt, namentlich einige Stunden nach reichlicher Fleischnahrung. Ausser durch die Magenverdauung entsteht es aus dem Eiweiss auch durch Trypsinwirkung, durch Einwirkung von Säuren und Alkalien, sowie bei der Spaltung durch Bacterienfäulniss.

Das Blut enthält normaler Weise kein Pepton, auch während der Verdauung sind im Pfortaderblut nur Spuren nachweisbar (Drosdof[1]), eingespritztes Pepton verschwindet nach Schmidt-Mülheim sehr schnell aus dem Blut. Auch die Organe enthalten normaler Weise wohl nur Spuren von Pepton, dagegen findet es sich constant im Eiter (Fr. Hofmeister[2]). Reichliche Mengen Pepton fand E. Salkowski[3]) in leukämischer Leber und Milz.

In normalem Harn kommt Pepton nicht vor, über das pathologische Vorkommen vergl. den 2. Theil.

2. Darstellung. Gut gereinigtes Blutfibrin wird mit kräftig wirkendem, künstlichem Magensaft (1 Liter Wasser 10 Cub.-Ctm. officinelle Salzsäure mit der Schleimhaut eines Schweinemagens digerirt, filtrirt, oder Glycerinauszug der Schleimhaut zu obiger Salzsäurelösung

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 216.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 268.
[3]) Virchow's Arch. Bd. 81. S. 166.

hinzugesetzt) bei 40° so lange digerirt, bis die Flüssigkeit keine Hemialbumose mehr enthält (etwa 3 × 24 Stunden), dann mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt, gelinde erwärmt, filtrirt, etwas eingeengt und der Dialyse unterworfen, bis im äusseren Gefäss des Dialysators keine Chloride mehr nachweisbar sind, alsdann weiter eingedampft, mit absolutem Alkohol gefällt, nach völligem Erhärten damit verrieben, abfiltrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen, im Vacuum getrocknet (R. Maly[1]).

3. *Eigenschaften.* Das Pepton aus Fibrin stellt ein weisses, sehr leicht in Wasser, auch etwas in verdünntem Alkohol lösliches Pulver dar, das sich in seiner Zusammensetzung nicht merklich von der des Fibrins entfernt (Maly, Adamkiewicz[2], Danilewky[3] u. A.). Eiweiss und Pepton stehen wahrscheinlich zu einander in demselben Verhältniss, wie Stärkemehl und Traubenzucker d. h. das Pepton ist wahrscheinlich das Hydrat des Eiweiss. Das Pepton theilt mit dem Eiweiss und der Hemialbumose die Fällbarkeit durch Tannin, Sublimat, Phosphorwolframsäure, die Millon'sche Reaction, dagegen ist es unter keinen Umständen fällbar durch Salpetersäure, durch Essigsäure + Kochsalz, Essigsäure + Ferrocyankalium, unterscheidet sich also sehr bestimmt vom Eiweiss und Propepton. Das Pepton ist ausgezeichnet durch die intensive Purpurfarbe, die seine Lösung bei Zusatz von Natronhydrat und wenig Kupfersulfat annimmt. Die Reaction tritt noch in grosser Verdünnung auf, bei 1 p. M. ist sie im Reagensglas noch deutlich wahrnehmbar. Diese „Biuret"-Reaction theilt das Pepton mit dem Propepton, Eiweiss giebt nur Blaufärbung, unter keinen Umständen Roth- oder Violetfärbung. Die Empfindlichkeit wird durch Eigenfärbung der Flüssigkeit, namentlich gelbe Färbung sehr beeinträchtigt.

Das Pepton dreht die Polarisationsebene nach links und zwar beträgt die specifische Drehung $(\alpha)_D$ nach F. Hofmeister[4]) 63,5°.

Beim anhaltenden Erhitzen auf 130 bis 140 (einige Stunden) geht das Pepton mehr oder weniger vollständig in Eiweiss über (A. Henninger[5]), Fr. Hofmeister[6]).

4. *Abstammung des Peptons.* Im Darmkanal entstehendes oder als solches eingeführtes Pepton geht nicht in den Harn über; der grösste Theil desselben tritt in die Blutbahn nicht als Pepton über, sondern bereits in Eiweiss zurückverwandelt. Die kleinen Mengen, welche bei reichlicher Fleischnahrung in das Blut übergehen, werden in den Körperorganen zurückgehalten. Damit steht in Einklang, dass

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 9. S. 585.

[2]) Natur und Nährwerth des Peptons. Berlin 1877.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. S. 769.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 129.

[5]) Compt. rend. Bd. 86. S. 1464.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 206.

nach den Versuchen von Plósz, Maly und Adamkiewicz das Pepton im Stande ist, das Eiweiss der Nahrung vollständig zu ersetzen. Anders verhält sich dagegen das Pepton nach Einführung in die Blutbahn und unter die Haut. Nach den Versuchen von Schmidt-Mülheim[1]) verschwindet das Pepton sehr schnell aus dem Blut. Ein mehr oder weniger grosser Theil desselben erscheint nach Fr. Hofmeister[2]) im Harn wieder; bei Anwendung grösserer Mengen erst dann, wenn die ursprünglich durch das Pepton bewirkte starke Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks wieder nachgelassen hat, ein anderer Theil des Peptons scheint allerdings in einer noch nicht näher erforschten Weise in den Organen zurückgehalten zu werden.

Diese Beobachtungen eröffnen das Verständniss für die pathologische Peptonausscheidung. Sobald das Blut von Eiterheerden aus in erheblichem Grade Peptonhaltig wird, muss ein gewisser Theil im Harn erscheinen.

5. *Nachweis des Peptons.* Für eiweissfreie Harne empfiehlt Hofmeister[3]) folgende beiden Methoden:

1) Der Harn wird[4]) mit Gerbsäurelösung versetzt, der entstandene Niederschlag nach 24 Stunden abfiltrirt und mit Wasser, dem etwas Gerbsäure und schwefelsaure Magnesia zugesetzt ist, gewaschen. Die Zusätze haben den Zweck, die Abgabe von Pepton aus dem Niederschlag beim Waschen zu verhindern. Der Niederschlag wird nun in einer Schale mit gesättigtem Barytwasser gut zusammengerührt und damit nach Zusatz einiger Stücke festen Barythydrates zum Kochen erhitzt. Versäumt man, den Niederschlag mit dem Baryt innig zu verrühren, so backt er beim Kochen zu harzartigen Klumpen zusammen, die vom Baryt nur langsam angegriffen werden. Nach einigen Minuten filtrirt man in einen Kolben, setzt nochmals Barytwasser hinzu und schüttelt so lange kräftig durch, bis die Flüssigkeit von dem dunkelgefärbten Niederschlag abfiltrirt, farblos oder schwach gelb erscheint. Sie enthält jetzt keine Gerbsäure mehr, wie man sich durch Neutralisiren und Zusatz von Eisenchlorid überzeugen kann.

Zur Prüfung auf Pepton fügt man zu dem barythaltigen Filtrat einige Tropfen Kupfersulfatlösung, filtrirt nach gutem Umschütteln. Erweist sich das Filtrat, in 4 bis 5 Ctm. dicker Schicht betrachtet, roth oder violet, so enthält der Harn Pepton. 0.15 bis 0.2 Grm. Pepton in 1 Liter Harn sind auf diesem Wege noch erkennbar.

2. Statt des Tannins kann man zur Fällung auch Phosphorwolframsäure anwenden. Man versetzt den Harn mit ungefähr $^1/_{10}$ seines Volumens Salzsäure, fügt eine mit Salzsäure angesäuerte Lösung von phosphorwolframsaurem Natron hinzu und bringt den Niederschlag sofort aufs Filter. Stehenlassen ist zu vermeiden, da

[1]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1880. S. 33.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 127.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 259.

[4]) Direct oder nach vorgängiger Fällung mit neutralem Bleiacetat, vgl. weiter unten S. 216.

sich sonst über der ersten, wenig gefärbten Fällung eine Schicht röthlicher Flocken ablagert, deren Farbstoffgehalt später stört. Der Niederschlag wird mit verdünnter (3—5 pCtiger) Schwefelsäure gewaschen, dann in eine Schale gebracht, mit Baryt in Substanz aufs Innigste verrieben, das Gemenge mit wenig Wasser angerührt und kurze Zeit erwärmt, filtrirt. Das Filtrat dient zur Reaction, die in derselben Weise angestellt wird, wie oben.

Gegen diesen Nachweis könnte nur der Einwand erhoben werden, dass das Verfahren auf die Anwesenheit von Hemialbumose nicht Rücksicht nimmt. Man wird daher gut thun, den Harn auf Gehalt an dieser zu prüfen und falls sie vorhanden, so zu verfahren, wie Hofmeister für eiweisshaltige Harne vorschreibt.

Aus eiweisshaltigem Harn muss das Eiweiss vorher entfernt werden. Hofmeister schreibt hierzu folgendes Verfahren vor, durch welches auch das Propepton beseitigt wird.

500 Cub.-Ctm. Harn versetzt man mit 10 Cub.-Ctm. concentrirter Lösung von Natriumacetat und tropft hierauf so lange concentrirte Lösung von Eisenchlorid hinzu, bis die Flüssigkeit bleibend rothe Färbung annimmt. Man stumpft nun die stark saure Reaction durch Alkalizusatz bis zur neutralen oder ganz schwach sauern ab, kocht auf und bringt nach dem Erkalten aufs Filter. Ist Eisen und Alkalizusatz richtig getroffen, so ist das Filtrat, wie man sich durch Prüfung mit Essigsäure + Ferrocyankalium überzeugen kann, frei von Eisen und Eiweiss. Eine Spur Eisen schadet übrigens nicht.

Harne, die sich auf Essigsäurezusatz allein trüben, also Mucin enthalten, versetzt man vor der Untersuchung auf Pepton mit soviel gelöstem neutralen Bleiacetat, dass ein dichter flockiger Niederschlag entsteht. Das Filtrat ist dann noch frei von Blei, während der mucinartige Körper bereits völlig entfernt ist. Für pathologische Harne empfiehlt Hofmeister die vorgängige Bleifällung sogar allgemein; der Harn wird dadurch gleichzeitig in sehr vortheilhafter Weise entfärbt.

Zur vorgängigen Orientirung über etwaigen Peptongehalt dient nach Hofmeister folgendes Verfahren:

Man fällt den Harn mit einer unzureichenden Menge Bleizuckerlösung, versetzt das Filtrat, das völlig klar sein muss und mit Essigsäure + Ferrocyankalium keine Trübung geben darf, mit etwa $^1/_5$ des Volumens concentrirter Essigsäure und fügt eine mit Essigsäure angesäuerte Lösung von phosphorwolframsaurem Natron hinzu: sofort oder in den ersten fünf Minuten eintretende Trübung deutet auf Pepton hin. Ist kein Pepton vorhanden, so bleibt der Harn stundenlang, ja meistens tagelang völlig klar. Natürlich ist das Ausfallen der Reaction im positiven Sinne noch kein genügender Beweis, vielmehr genauere Untersuchung erforderlich.

6. Zur *quantitativen Bestimmung* benutzt Hofmeister bei starkem Peptongehalt die Einwirkung des Peptons auf die Polarisationsebene. Der Harn wird mit einigen Tropfen neutralem essigsauren Blei gefällt, durch Wasserzusatz auf ein rundes Volumen gebracht, beispielsweise 80 Cub.-Ctm. Harn durch Bleilösung und Wasser auf 100 Cub.-Ctm., filtrirt, das Filtrat direct untersucht. Der Peptongehalt ergiebt sich durch eine einfache Rechnung.

Die beobachtete Ablenkung sei 18 Minuten = 0,300° ($^{1°}/_{60}$), so findet man den Peptongehalt des untersuchten Filtrates in Procenten nach der Gleichung:

$$63{,}5 : 100 = 0{,}30 : x; \quad x = 0{,}472 \text{ pCt.}$$

Führt man die Bestimmung im Soleil-Ventzke'schen Apparat aus, so ist die erhaltene Procentzahl mit $\frac{63{,}6}{53{,}1} = 1{,}19$ zu multipliciren.

Schmidt-Mülheim hat bei reinen Peptonlösungen die Rothfärbung mit Natronlauge und Kupfersulfat zu einer quantitativen colorimetrischen Bestimmung benutzt und Hofmeister auch versucht, dieselbe Methode für den Harn zu verwerthen, indessen ist die Eigenfärbung des Harns doch sehr störend und auch die Methode an sich ist nicht ganz einwandsfrei.

§ 43. Mucin, Béchamp's Nephrozymase.

1. Vorkommen. Mucin, Schleimstoff, findet sich ausser in pathologischen Harnen besonders in den Speicheldrüsen, der Galle, den Schleimbeuteln, in dem Schleim der Bronchial- und Darmschleimhaut, der Wharton'schen Sulze des Nabelstranges.

2. Darstellung. Submaxillardrüsen werden gut zerkleinert, mit Wasser abgespült, dann einige Zeit mit Wasser digerirt, aus dem Filtrat scheidet sich auf Zusatz von Essigsäure Mucin aus, das abfiltrirt, gewaschen und mit Alkohol und Aether gereinigt wird.

3. Eigenschaften. Das Mucin quillt in Wasser auf, ohne sich eigentlich zu lösen, löst sich dagegen in verdünnten Alkalien. Die Lösungen werden durch Essigsäure gefällt, der Niederschlag ist im Ueberschuss unlöslich, die neutralen oder alkalischen Lösungen des Mucins geben mit Kupfersulfat, Quecksilberchlorid, neutralem Bleiacetat keinen Niederschlag, werden dagegen vollständig gefällt von basischem Bleiacetat. Mit Millon'schem Reagens färbt sich Mucin und dessen Lösungen beim Kochen rosenroth. Nach dem Kochen mit Salzsäure giebt das Mucin die Trommer'sche Zuckerreaction.

4. Nachweis. Das Mucin findet sich im pathologischen Harn häufig ungelöst in Form einer fadenziehenden Masse, ein mehr oder minder grosser Antheil ist dann immer auch im Harnfiltrat vorhanden. Auf Zusatz von Essigsäure entsteht in einem solchen Filtrat ein im Ueberschuss unlöslicher Niederschlag. Kleine Mengen von Mucin sind nach Hofmeister[1]) ein gewöhnlicher, wenn nicht constanter Harnbestandtheil. Zum Nachweis wird der Harn mit dem doppelten Volumen 95 pCtigen Alkohols versetzt, der Niederschlag abfiltrirt und mit Wasser behandelt. Die so erhaltene Lösung wird durch Essigsäure getrübt, die Trübung löst sich in Ueberschuss nicht auf, wohl aber in Salzsäure oder Salpetersäure. Mit Natronlauge und Kupfersulfat erhält man Biuretreaction. Durch neutrales Bleiacetat wird der fragliche Körper gefällt, das Filtrat giebt keine Biuretreaction

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 261.

mehr. Auch der in Wasser ungelöst gebliebene Antheil des Alkoholniederschlages enthält nicht unbeträchtliche Mengen einer Proteinsubstanz, welche nach dem Auflösen in Alkali durch die Biuretreaction nachgewiesen werden kann.

Nach Béchamp hat der durch Alkohol bewirkte Niederschlag, von ihm „Nephrozymase" genannt, diastatische Eigenschaften. Nach Leube[1]) ist derselbe übrigens kein einfacher Körper, sondern ein Gemisch eines Eiweissstoffes und eines saccharificirenden Fermentes (vgl. den II. Theil).

§ 44. Traubenzucker, Harnzucker, Dextrose $C_6H_{12}O_6$.

Moleculargewicht 180.

1. Vorkommen. Der Traubenzucker ist im Thierkörper ausserordentlich verbreitet; er findet sich in fast allen genauer darauf untersuchten Flüssigkeiten und Geweben, jedoch in der Norm immer nur in sehr geringen Mengen, in grösseren beim Diabetes mellitus.

2. Darstellung. Man stellt den Traubenzucker entweder aus diabetischem Harn oder aus käuflichem Stärkezucker dar.

Zuckerreicher, diabetischer Harn wird zur Syrupsconsistenz abgedampft, stehen gelassen, bis der Traubenzucker auskrystallisirt; derselbe wird abgepresst, mit Alkohol gewaschen und mehrmals zur Entfernung der Salze aus starkem siedenden Alkohol umkrystallisirt. Aus käuflichem Stärkezucker erhält man den Traubenzucker gleichfalls durch nochmaliges Lösen in siedendem Alkohol, Fällung der alkoholischen Lösung durch Aether und nochmaliges Lösen des dadurch bewirkten Niederschlages in Aethyl- oder Methyl-Alkohol.

3. Eigenschaften.

a) Aus Wasser krystallisirt der Traubenzucker in knolligen Aggregaten feiner Nadeln mit 1 Mol. Krystallwasser $C_6H_{12}O_6 + H_2O$, welches beim langsamen Erwärmen auf 100° entweicht, ohne dass Schmelzung eintritt. Ist der Traubenzucker aber nicht vorher von anhängendem hygroscopischen Wasser durch anhaltendes Liegen über Schwefelsäure oder Erwärmen auf 40° befreit, so schmilzt er beim Erhitzen schon unter 100°. Aus heissem, starken Aethyl- oder Methyl-Alkohol krystallisirt der Traubenzucker wasserfrei in feinen zu dichten, warzenförmigen Massen vereinigten Nadeln von grosser Härte, die bei 146° schmelzen.

Der Traubenzucker löst sich leicht in kaltem Wasser, in jedem Verhältniss in heissem, weniger in Alkohol, namentlich absolutem, nicht in Aether. Die wässrige Lösung zeigt starke rechtsseitige Polarisation und zwar beträgt die specifische Drehung $(\alpha)_D$ für wasserfreien Traubenzucker nach Tollens[2]) 53,1°. Dieselbe ist einigermassen abhängig von der Concentration; in sehr concentrirten, mehr

[1]) Ber. der physic.-med. Soc. zu Erlangen. 4. März 1878.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 9. S. 478. 615. 1531.

als 10procent. Lösungen ist die specifische Drehung etwas stärker. Unmittelbar nach der Auflösung zeigt die Traubenzuckerlösung höhere Rotation.

Die Constitution des Traubenzuckers ist nicht sicher bekannt, indessen ist er wahrscheinlich nach der Formel $CH_2OH(CHOH)_4.COH$ aufzufassen. Er ist danach einerseits Alkohol, andererseits Aldehyd. Der entsprechende Alkohol ist der Mannit.

b) Als Alkohol verbindet sich der Traubenzucker sowohl mit Basen, als auch mit Säuren. Die Verbindungen mit Basen entstehen sehr leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur bei einfachem Vermischen der Lösungen. Von denselben ist namentlich wichtig die Verbindung mit Kali, die sich beim Vermischen der wässrigen Lösung mit Traubenzuckerlösung bildet und bei Zusatz von absolutem Alkohol als firnissartige Masse ausfällt. Von den Verbindungen mit Säuren sind besonders bemerkenswerth die Acetylverbindungen, die beim Erhitzen von Traubenzucker mit Eisessig oder Essigsäureanhydrid im zugeschmolzenen Rohr entstehen: Mono-, di-, triacetyldextrose etc.

Die wässrigen Lösungen geben keine Niederschläge mit den Salzen der Erdmetalle und schweren Metalle; nur bei Gegenwart von Ammoniak bewirkt Bleiacetat oder basisches Bleiacetat Niederschlag; ebenso wird der Traubenzucker gefällt bei Zusatz grösserer Mengen Kupfersulfat zu der mit Alkali versetzten Lösung. Mischt man 1 Mol. Traubenzucker mit 5 Mol. Kupfersulfat und 11 Mol. Natronhydrat und lässt etwa 20 Minuten stehen, so ist die Ausfällung des Zuckers vollständig, das Filtrat ist zuckerfrei (E. Salkowski[1]), Worm Müller und Hagen[2]). Auch grössere Mengen Kupfersulfat + Natronlauge fällen natürlich vollständig aus. Auch mit Salzen verbindet sich der Traubenzucker. Aus kochsalzhaltigen Lösungen krystallisirt oft die Verbindung $2C_6H_{12}O_6 + NaCl + H_2O$ in rhomboëdrischen Krystallen aus.

c) Zersetzungen.

1) Gegen Säuren erweist sich der Traubenzucker sehr resistent; bei langem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erhält man Lävulinsäure $C_5H_8O_3$ (Tollens[3]), beim Behandeln mit concentrirter Schwefelsäure Dextrin durch Wasserentziehung (F. Musculus und A. Mayer[4]). Salpetersäure bildet Zuckersäure und Oxalsäure.

2) Weit weniger beständig ist der Traubenzucker gegenüber den ätzenden Alkalien. Beim Erhitzen mit starker Natronlauge oder Kalilauge zersetzt sich der Traubenzucker unter lebhafter Wärmeentwicklung in Gährungsmilchsäure, Brenzkatechin, Ameisensäure und unbe-

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 220 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 79.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 22. S. 339.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 6. S. 1390; Bd. 10. S. 1440.

[4]) Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 122.

kannte Producte (Hoppe-Seyler[1]). Säuert man die alkalische Flüssigkeit dann mit verdünnter Schwefelsäure an, so zeigt sie Geruch nach verbranntem Zucker (Caramelgeruch). Dieser, sowie die beim Kochen der alkalischen Flüssigkeit eintretende Bräunung, lassen sich zur Erkennung von Traubenzucker verwerthen (Moore'sche Probe).

3) Versetzt man eine Traubenzuckerlösung mit Hefe, so tritt alsbald alkoholische Gährung ein, durch welche der Traubenzucker der Hauptsache nach in Alkohol und Kohlensäure zerlegt wird $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O_2 + 2CO_2$. Daneben entstehen Glycerin und Bernsteinsäure. — Die Gährung wird befördert durch die Gegenwart organischer Säuren, so Weinsäure, Citronensäure oder ihrer Salze (Ad. Mayer[2]). Im Gemisch mit faulenden Substanzen geht der Traubenzucker in Milchsäuregährung über.

4) In alkalischer Lösung ist der Traubenzucker sehr geneigt, Sauerstoff aufzunehmen, wirkt als kräftiges Reductionsmittel. Hierauf beruhen die sog. „Traubenzuckerproben".

a) Wismuthprobe, Böttcher's Probe. Sättigt man eine Traubenzuckerlösung bei Siedehitze mit kohlensaurem Natron in Substanz, fügt dann eine Messerspitze basisch salpetersaures Wismuthoxyd hinzu und kocht einige Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit unter Bildung von metallischem Wismuth zuerst grau, dann schwarz.

b) Trommer'sche Probe. Versetzt man eine Traubenzuckerlösung mit Kali oder Natronhydrat, dann unter Umschütteln mit Kupfersulfatlösung, so entsteht eine tiefblaue Flüssigkeit, indem sich die Anfangs gebildete Verbindung von Kupferoxyd und Traubenzucker in der überschüssigen Natronlauge auflöst. Erhitzt man die Flüssigkeit, so bilden sich schon vor dem Sieden gelbrothe Streifen von ausgeschiedenem Kupferoxydulhydrat oder rein rothe von wasserfreiem Kupferoxydul. Welche der beiden Verbindungen entsteht, hängt von verschiedenen Bedingungen ab, reine Lösungen geben wohl stets rothes Oxydul, je unreiner die Lösung, desto gelber pflegt der Niederschlag zu sein, doch sind beide gleich beweisend. Die Reaction ist sehr empfindlich, besonders in reinen Lösungen.

c) Erhitzt man Traubenzuckerlösung mit concentrirter ammoniakalischer Silberlösung (Silbernitrat + NH_3 im Ueberschuss), so bildet sich ein zusammenhängender Silberspiegel. Die Bildung desselben wird erleichtert durch gleichzeitigem Zusatz von Natronlauge, doch giebt unter diesen Bedingungen auch Rohrzucker die Reaction (E. Salkowski[3]).

d) Setzt man zur Traubenzuckerlösung kohlensaures Natron, dann Lösung von Indigocarmin bis zur deutlichen Blaufärbung und erwärmt, so färbt sich die Flüssigkeit gelblich unter Reduction des In-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 3.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 1163.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 135.

digoblau in Indigoweiss. Beim Umgiessen in ein kaltes Reagensglas und Durchschütteln mit Luft tritt wiederum Blaufärbung ein, bei erneutem Erhitzen Entfärbung. So lang als die Flüssigkeit noch unoxydirten Zucker enthält, lässt sich die Reduction durch Erwärmen immer wieder auf's Neue bewirken.

4. *Nachweis von Traubenzucker.* Im Princip verdient die Wismuthprobe vor den anderen den Vorzug, da kein bekannter Harnbestandtheil reducirend auf Wismuthoxyd einwirkt, wenigstens nicht in einer durch kohlensaures Natron alkalischen Lösung, während Kupferoxyd und Silberoxyd auch durch Harnsäure und Kreatinin, dementsprechend auch durch normalen Harn reducirt werden, Indigocarmin durch diese beiden Substanzen zwar nicht merklich, wohl aber durch normalen Harn beim Erwärmen. Für Harne mit stärkerem Zuckergehalt kommt die reducirende Wirkung anderer Harnbestandtheile ausser Zucker nicht in Betracht, da bei diesen die Erscheinungen gegenüber den durch normalen Harn bewirkten so prägnant sind, dass man an der Gegenwart von Zucker nicht zweifeln wird (der Harn giebt mit Natronlauge und Kupfersulfat tiefblaue Lösung, die beim Erhitzen sofort gelbrothes Oxydul ausscheidet), wohl aber in sehr störender Weise für geringen Zuckergehalt; in diesem Falle erweist sich aber die Wismuthprobe leider als nicht hinreichend fein. Bezüglich der Indigo- und Silberprobe ist in ihrer Anwendung auf den Harn nichts besonderes zu bemerken, sie werden im Ganzen auch selten benutzt.

Die Wismuthprobe muss mit kohlensaurem Natron angestellt werden, das man bis zur Sättigung in dem Harn auflöst; bei Anwendung von Natronlauge tritt die Reaction allerdings weit schneller ein, aber jeder normale Harn giebt hinreichend lange erhitzt dabei Schwärzung, von der noch nicht festgestellt ist, ob sie auf Bildung von metallischem Wismuth oder Schwefelwismuth beruht. Man nehme nur eine sehr kleine Menge basisch salpetersauren Wismuth und koche mehrere Minuten lang. Kleine Zuckermengen von etwa $^1/_{10}$ pCt. oder auch wohl noch etwas darüber geben sich nicht mehr durch Schwärzung zu erkennen.

Harne, die Eiweiss, Schleim, Eiter, Blut enthalten, können Irrthümer veranlassen durch Bildung von Schwefelwismuth. Brücke[1]) empfiehlt daher für diese folgende Modification der Böttcher'schen Probe. Frisch gefälltes basisch salpetersaures Wismuthoxyd wird in einer heissen Jodkaliumlösung gelöst, einige Tropfen Salzsäure zugesetzt. Mit diesem Reagens fällt man den mit Salzsäure angesäuerten Harn. Das Filtrat wird, nachdem man sich überzeugt hat, dass die Fällung vollständig war, mit Kali übersättigt und sammt dem entstandenen Niederschlag von Wismuthhydroxyd zum Kochen erhitzt. — Vielleicht wäre es auch in diesem Falle besser, mit kohlensaurem Natron alkalisch zu machen.

---

[1]) Wien. acad. Sitzungsber. 1875. Bd. 62. 2. Abth. Juniheft.

1) Die Trommer'sche Probe[1]. Macht man nicht zu dünnen Harn eines gesunden Menschen mit Natron stark alkalisch, setzt Kupfersulfat hinzu, so lange das entstehende Kupferhydroxyd sich noch auflöst — bei normalem Harn ist dieses nur wenig — und erhitzt zum Kochen, so wird die Anfangs grünlich-blaue Flüssigkeit gelb, das Kupferoxyd also zu Oxydul reducirt, eine Ausscheidung von Oxydul tritt jedoch nicht ein. Sehr concentrirte Harne zeigen diese Eigenschaft besonders ausgeprägt. Der Harn enthält also Substanzen, welche Kupferoxyd reduciren und das gebildete Oxydul in Lösung halten, für Zuckergehalt ist nur eine beim Erwärmen eintretende Ausscheidung von Oxydul beweisend, nicht aber die blosse Reduction.

Versetzt man nun normalen Harn mit Traubenzucker, so findet man, dass auch bei einem gewissen Gehalt davon, etwa bei 0,4 bis 0,5 pCt., dieselbe Erscheinung eintritt. Ein solcher Traubenzuckergehalt würde also dem Nachweis entgehen. Die lösende Eigenschaft des Harns macht sich nun um so weniger bemerkbar, je mehr Kupferoxyd die Mischung gelöst hält. Daraus ergiebt sich folgendes Verfahren für den Nachweis.

Man versetzt den Harn im Reagensglas mit etwa $^1/_3$ Volumen Natronlauge der Ph.g., dann unter starkem Umschütteln tropfenweise mit einer Lösung von Kupfersulfat (1 : 10), so lange, bis eine kleine Menge Kupferoxydhydrat ungelöst bleibt (bei reichem Gehalt an Zucker entsteht dabei eine tiefblaue Lösung). Man erhitzt bis zum beginnenden Sieden: Auftreten gelbrother Streifen von Kupferoxydul oder Oxydulhydrat beweist die Gegenwart von Zucker. Sobald sich eine Ausscheidung von Oxydul zeigt, unterbreche man das Erhitzen, die Reaction geht von selbst weiter. Bei andauerndem Erhitzen wird die Probe oft missfarbig, z. Th. in Folge von Spaltung des Oxyduls in Oxyd und metallisches Kupfer. Stets mache man, falls sich kein Oxydul ausscheidet, sondern nur Reduction eintritt, die Probe noch einmal mit auf das Fünffache verdünntem Harn. — Andauerndes Kochen ist zu vermeiden, da die meisten oder wenigstens sehr viele normale Harne bei anhaltendem Kochen eine Ausscheidung von Oxydulhydrat geben — häufig erst beim Abkühlen.

Wenn nun aber diese Art, die Reaction anzustellen, auch fast immer zum Ziele führt, so kommen immerhin doch Fälle vor, in denen auch sie im Stiche lässt, Fälle, in denen die Ausscheidung von Oxydul zu zögernd eintritt, als dass man daraufhin Zucker diagnosticiren könnte und andererseits wiederum die Ausscheidung zu massenhaft ist, als dass man sich entschliessen könnte, den Harn für zuckerfrei zu erklären. In solchen Fällen kann man eines der nachfolgenden Verfahren zur Reinigung des Harns anwenden, von denen bald das eine bald das andere besser zum Ziele führt.

1) Das Seegen'sche Kohlenverfahren. — Auf einige Messerspitzen gekörnte gut wirksame, mit Salzsäure gereinigte, Knochenkohle giesst man soviel Harn, dass ein dünner Brei entsteht, bringt denselben nach einigen Minuten aufs Filter. Das

---

[1]) E. Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1879. No. 24.

Filtrat *a)* muss klar und farblos sein. Nunmehr giesst man etwas Wasser auf die Kohle, fängt das Waschwasser *(b)* besonders auf und wiederholt dieses noch einigemal (*c* u. *d*). Mit allen Filtraten macht man die Trommer'sche Reaction: sehr häufig gelingt sie mit einem oder zwei derselben in beweisender Form, namentlich mit *c*.

2) Fällung mit Sublimat. — Man versetzt den Harn so lange mit Quecksilberchlorid, als noch ein Niederschlag entsteht und macht dann mit kohlensaurem Natron stark alkalisch. Das Filtrat dient zur Anstellung der Trommer'schen Probe.

3) Fällung mit Bleiacetat. — Auch nach Fällung mit neutralem essigsaurem Blei unter Vermeidung eines Ueberschusses erhält man oft Filtrate, welche die Trommer'sche Probe sehr viel besser geben, wie der ursprüngliche Harn.

4) Die Ausfällung des Zuckers mit Kupferoxydhydrat. — 20 Cub.-Ctm. Harn werden mit 10 Cub.-Ctm. Kupferlösung (199,52 krystallisirter Kupfervitriol zu 1 Liter gelöst) und 17,6 Cub.-Ctm. Normalnatronlauge versetzt, gut durchgeschüttelt und etwa 20 bis 25 Minuten stehen gelassen, dann 100 Cub.-Ctm. Wasser hinzugesetzt, nach starkem Umschütteln durch ein grosses Faltenfilter filtrirt. Nach dem Ablaufen der Flüssigkeit wird das Filter vorsichtig aus dem Trichter genommen und zum Absaugen der rückständigen Flüssigkeit auf Filtrirpapier ausgebreitet, wiederum in den Trichter gebracht. Man löst den Niederschlag in 50 Cub.-Ctm. salzsäurehaltigem Wasser (Salzsäure von 1,12 spec. Gewicht auf das 10fache verdünnt) durch Aufgiessen, wäscht mit heissem Wasser nach, entfernt das gelöste Kupfer durch Schwefelwasserstoff. Das Filtrat von Schwefelkupfer mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt und auf 20 Cub.-Ctm. eingedampft dient zur Anstellung der Reaction (E. Salkowski[1])

Sehr empfehlenswerth ist in Fällen mit geringem Zuckergehalt auch die Anstellung der Gährungsprobe. Man säuert den Harn[2]) mit einem Tröpfchen Weinsäurelösung an, schüttelt im Reagensglas mit einem linsengrossen Stückchen Presshefe durch und füllt die Mischung in einen nach nebenstehender Abbildung leicht verständlichen Apparat (Gährungsröhrchen), sodass die cylindrische Röhre völlig mit der Mischung gefüllt ist. Ist der Apparat gefüllt, so

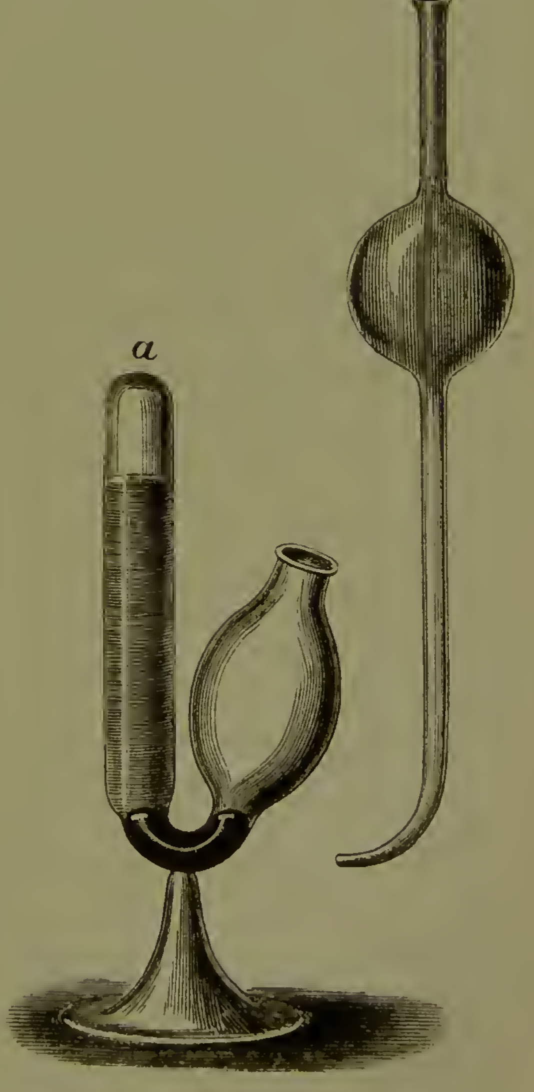


Fig. 14.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 96.

[2]) Falls er sehr salzreich, also von hohem spec. Gewicht ist, verdünnt man vorher mit dem gleichen Volumen Wasser.

giesst man einige Tropfen Quecksilber hinein, sodass der engere Theil der Röhre durch Quecksilber gesperrt ist und stellt den gefüllten Apparat an einen mässig warmen Ort, dessen Temperatur 30° C. jedenfalls nicht überschreitet.

Ist der Harn zuckerhaltig, so tritt schon in einigen Stunden eine merkliche Kohlensäureentwicklung ein. Das Gas steigt in der cylindrischen Röhre in die Höhe und sammelt sich bei *a* an. Zur Prüfung, ob das entwickelte Gas Kohlensäure ist, bringt man mittelst einer Pipette mit gebogener Spitze etwas Kalilauge in den geraden Theil des Gährungsapparates durch das Quecksilber hindurch, oder man füllt den Apparat bis zum Ueberlaufen mit Kalilauge, verschliesst mit dem Finger und schüttelt durch, das Gas wird vollständig absorbirt, der Finger angesogen.

Dieser Versuch ist indessen nur dann für Zuckergehalt des Harns beweisend, wenn man durch einen Controlversuch mit Hefe und Wasser mit einem Tropfen Weinsäure den Nachweis geführt hat, dass die Hefe selbst nicht, was mitunter vorkommt, Zucker enthielt, andererseits ist der negative Ausfall des Versuches nur beweisend, wenn man sich von der Wirksamkeit der Hefe überzeugt hat. Zu einem Gährungsversuch gehören also stets 3 Röhrchen, von denen eins Hefe + Wasser enthält *(A)*, eines Hefe + Wasser + Traubenzucker *(B)*, das dritte Hefe + Harn *(C)*; alle Mischungen werden zweckmässig mit einer Spur Weinsäure versetzt.

Liefert *A* ein negatives Resultat (keine Kohlensäureentwicklung), *B* und *C* ein positives, so ist der Harn zuckerhaltig. Liefert *A* und *C* negatives Resultat, *B* ein positives, so ist der Harn zuckerfrei. Dabei ist noch zu bemerken, dass die Kohlensäureentwicklung in einigen Stunden eingetreten sein muss, spätere Gasentwicklung ist nicht beweisend. Die Hefe muss die reine Traubenzuckerlösung schon nach einer Stunde in Gährung versetzen, sonst ist sie zu dem Versuch nicht brauchbar.

Lässt sich durch keine der angegebenen Methoden eine sichere Entscheidung darüber herbeiführen, ob der Harn zuckerhaltig ist oder nicht, so muss man eine grössere Menge, etwa die halbe Tagesquantität auf Zucker verarbeiten und denselben in einer einigermassen reinen Lösung aus dem Harn darstellen. Hierzu sind namentlich 2 Methoden empfehlenswerth.

1) Man dampft den Harn im Wasserbad zur Syrupsconsistenz ein, extrahirt den Rückstand mit starkem Alkohol, verdunstet diesen und nimmt noch einmal mit absolutem Alkohol auf. Den alkoholischen Auszug versetzt man mit einer Lösung von Kalihydrat in 80 pCtigen Alkohol. Es entsteht dann ein, bald mehr firnissartiger, bald mehr krystallinischer Niederschlag. Man giesst den Alkohol ab und löst den Niederschlag in Wasser, neutralisirt genau mit Essigsäure und fällt mit Bleizuckerlösung, filtrirt, entbleit das Filtrat durch Schwefelwasserstoff. Das Filtrat vom Schwefelblei, auf dem Wasserbad eingedampft, dient zur Reaction.

2) Die Brücke'sche Methode. Der Harn wird hintereinander mit Bleiacetat, das Filtrat mit basischem Bleiacetat und Ammoniak gefällt. Der letzte Niederschlag enthält den Traubenzucker; er wird durch Schwefelwasserstoff zersetzt, das eingeengte Filtrat vom Schwefelblei dient zu den Reactionen. Will man die Gährungsprobe machen, so muss man es vorher durch kohlensaures Kali oder eine

schwache Lösung von Kalihydrat genau neutralisiren und die Kohlensäure durch Kochen vollständig entfernen.

3) Als eine Modification des Brücke'schen ist das Abeles-Ludwig'sche Verfahren zu betrachten [1]). 200 bis 300 Cub.-Ctm. frischgelassener Harn werden mit siedendheiss gesättigter Lösung von Chlorblei im Ueberschuss versetzt, filtrirt, das Filtrat mit Ammoniak gefällt, der Niederschlag gesammelt, gewaschen, in Wasser suspendirt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelblei giebt nach Entfernung des überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Kochen (oder vielleicht zweckmässig durch Zusatz von Kupfersulfat und Filtriren. Verf.) mit Fehling'scher Lösung reichliche Ausscheidung von Kupferoxydul. Mehr als 100 normale Harne gaben Abeles auf diesem Wege untersucht, unzweideutige Reduction, es ist jedoch erforderlich, denselben ganz frisch zu untersuchen, da der Zuckergehalt beim Stehen abzunehmen scheint.

Was den Nachweis des Traubenzuckers in thierischen Flüssigkeiten anlangt, so handelt es sich dabei in erster Linie stets um die Entfernung von Eiweiss, die am besten durch Eingiessen der Flüssigkeit in das mehrfache Volumen siedendes Wasser unter Herstellung schwach saurer Reaction durch Essigsäure bewirkt wird. Gewebe werden möglichst zerkleinert, mit lauwarmem Wasser ausgezogen, colirt, der Auszug aufgekocht. Beabsichtigt man den Zucker möglichst vollständig zu erhalten, so genügt das Ausziehen mit lauwarmem Wasser nicht, es ist dann wiederholtes Auskochen erforderlich, da der Zucker sehr hartnäckig zurückgehalten wird. Häufig geben die Auszüge schon direct Reaction; im andern Fall dampft man auf dem Wasserbad ein und zieht mit Alkohol absolut. aus. Beim Gebrauch des Alkohols ist Vorsicht zu empfehlen, da der Alkohol nach G. Salomon [2]) häufig reducirende Substanzen oder selbst Zucker enthält. Der alkoholische Auszug wird verdunstet.

5. *Quantitative Bestimmung.* Zur quantitativen Bestimmung des Zuckers im diabetischen Harn sind eine Reihe von Methoden empfohlen, von denen zwei ganz vorwiegend in Gebrauch sind: 1) die Bestimmung durch Circularpolarisation. 2) das Titriren mit Fehling'scher Lösung. Die ausserdem empfohlenen Methoden sind abgesehen von der Bestimmung des Zuckers durch Wägung des Kupferoxyduls, die sich an die Fehling'sche Methode anschliesst: 1) die Titrirung mit alkalischer Cyanquecksilberlösung nach Knapp. 2) mit alkalischer Jodquecksilberlösung nach R. Sachsse. 3) die Bestimmung der bei der Gährung entweichenden Kohlensäure. 4) die Abnahme des specifischen Gewichtes bei der Gährung nach Roberts und Manassein.

1) Die Bestimmung durch Polarisation. Dieselbe gründet sich darauf, dass im Harn keine optisch activen Substanzen ausser Traubenzucker vorkommen und die specifische Drehung desselben durch die Gegenwart von Harnstoff, Salzen etc. nicht beeinflusst wird. Ein diabetischer Harn wirkt also auf die Polarisationsebene

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 387.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 388.

ebenso stark ein, wie eine reine Traubenzuckerlösung von gleichem Gehalt. Da die specifische Drehung des Traubenzuckers 53,1° beträgt, so erfährt man den Zuckergehalt in Procenten, wenn man die beobachtete Ablenkung in Graden ausgedrückt, mit 100 multiplicirt und durch 53,1 dividirt. Dabei ist vorausgesetzt, dass das Beobachtungsrohr 10 Ctm. lang ist; wenn die Länge desselben 20 Ctm. beträgt, so ist der erhaltene Werth durch 2 zu dividiren.

Meistens benutzt man zur Bestimmung besondere, auf Traubenzucker eingetheilte Apparate, von denen zwei besonders gebräuchlich sind: der Soleil-Ventzke'sche Apparat und der Halbschattenapparat nach Laurent.

Fig. 15 stellt den Soleil-Ventzke'sche Polarisationsapparat dar.

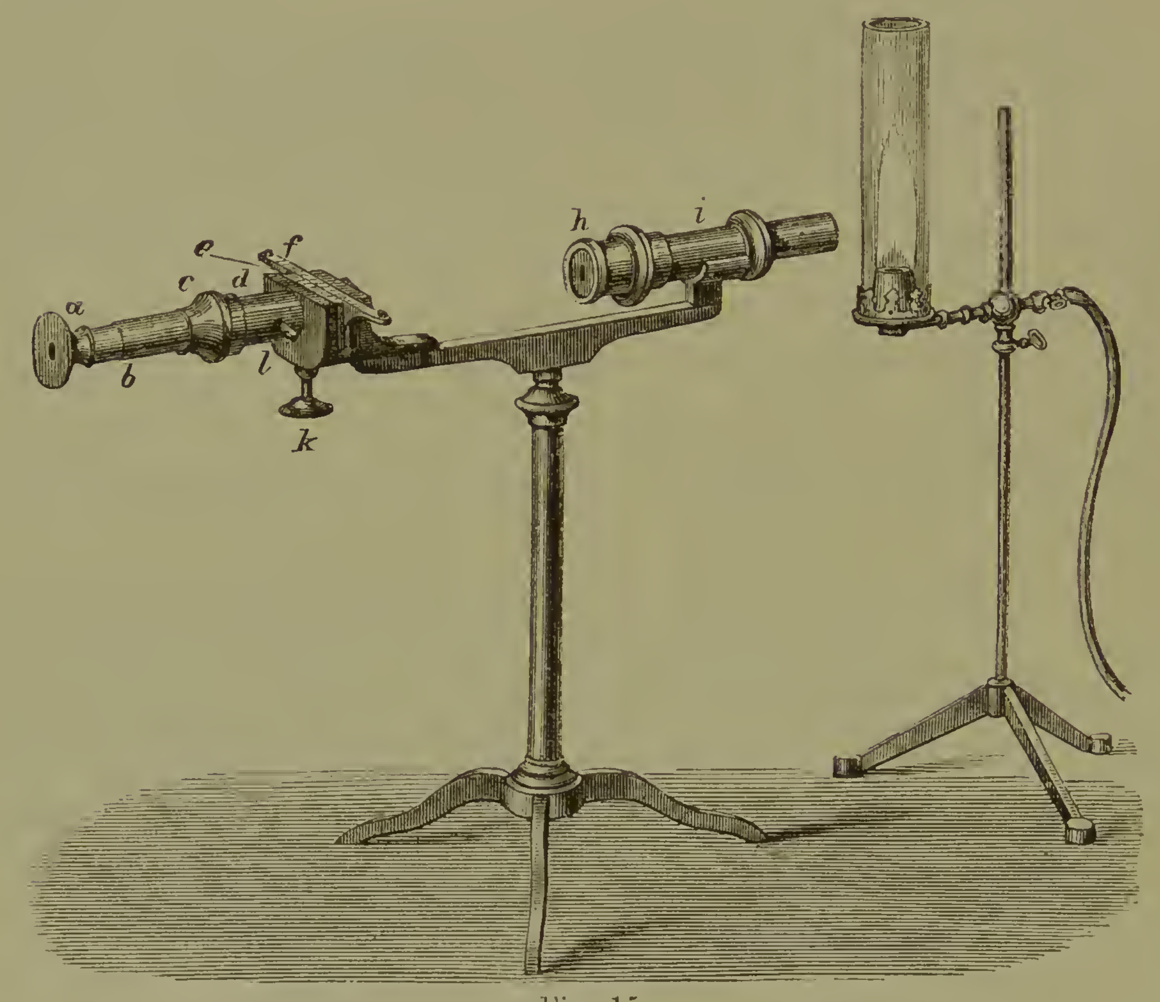


Fig. 15.

Der Apparat enthält folgende optische Theile an den, durch die Buchstaben bezeichneten Stellen:

a) Nicol'sches Prisma, um die Axe des Apparates drehbar;

d) zweites Nicol'sches Prisma;

e) horizontal verschiebbare, vertical stehende Compensationsprismen aus rechtsdrehendem Quarz, welche durch Zahnstangen und ein Zahnrad mit Griff so verschoben werden können, dass das Licht durch eine dünnere oder dickere Schicht von rechtsdrehendem Quarz hindurchgeht.

f) Platte aus linksdrehendem Quarz, senkrecht zur optischen Axe geschnitten, welche das ganze Gesichtsfeld deckt;
h) Soleil'sche Biquarzplatten;
i) Kalkspathkrystall;
kc) stellt ein kleines Fernrohr dar, welches eine genaue Einstellung der Biquarzplatte ermöglicht.

Bei einer bestimmten Stellung der Compensatoren wird die Linksdrehung der Platte bei *f* gerade compensirt und die Färbung der beiden Hälften des Gesichtsfeldes ist gleich. Bei dieser Stellung fallen die Nullpunkte von Skala und Nonius, welche auf dem oberen Ende der Compensatoren angebracht sind, zusammen. Jede Verschiebung der Compensatoren durch Drehen an der Schraube *k* macht die beiden Hälften des Gesichtsfeldes verschiedenfarbig.

Dieselbe verschiedene Färbung tritt auch bei der Nullstellung ein, wenn man eine optisch active linksdrehende oder rechtsdrehende Substanz zwischen *f* und *h* einschaltet. Sie kann ausgeglichen werden, d. h. es kann Gleichfärbung der beiden Hälften des Gesichtsfeldes herbeigeführt werden, durch Verschiebung der Compensatoren. Der Grad der Verschiebung, welcher nöthig ist, um wiederum Gleichfärbung herbeizuführen, giebt einen Massstab für die Intensität der Drehungsfähigkeit der betreffenden Lösung, man kann also aus der Grösse der nothwendigen Verschiebung die Intensität der Eiwirkung der betreffenden Lösung auf die Polarisationsebene direct bemessen.

Handelt es sich um eine Lösung von Traubenzucker, dessen specifische Drehung bekannt ist, so folgt aus der Stärke der nothwendigen Verschiebung direct der Procentgehalt der Lösung. Der Soleil-Ventzke'sche Apparat ist nun so eingetheilt, dass bei einer Länge des Beobachtungsrohres von 10 Ctm. jeder ganze Theilstrich desselben einem Procent Zucker entspricht.

Die Abbildung 16 stellt den von den Optikern Schmidt und Hänsch in Berlin gelieferten Laurent'schen Halbschattenapparat dar.

Derselbe enthält folgende optische Theile an den durch Buchstaben bezeichneten Stellen:

a) Platte von doppelchromsaurem Kali, welche nur gelbes Licht durchlässt, dagegen alle violeten und blauen Strahlen absorbirt;
b) doppeltbrechendes Kalkspathprisma, welches nur den ausserordentlichen Strahl durchlässt, um die Axe des Apparates mittelst des Hebels *P* drehbar;
c) rundes Diaphragma. An demselben sitzt eine dünne, parallel zur Axe geschliffene Quarzplatte, welche die Hälfte des Gesichtsfeldes bedeckt und deren Dicke dem Gangunterschied von einer halben Wellenlänge der gelben Strahlen entspricht;
d) drehbares, analysirendes Nicol'sches Prisma;
e u. *f*) zwei Linsen, welche ein Galilaei'sches Fernrohr bilden. Das analysirende Prisma und das Fernrohr ist an einer Alhidade *g* befestigt, welche auf einem getheilten Kreise in einer zur Axe

des Apparates senkrechten Ebene drehbar ist. Der Kreis hat in der Regel zwei Theilungen, eine für Traubenzucker in Procenten, die andere in Drittelgrade.

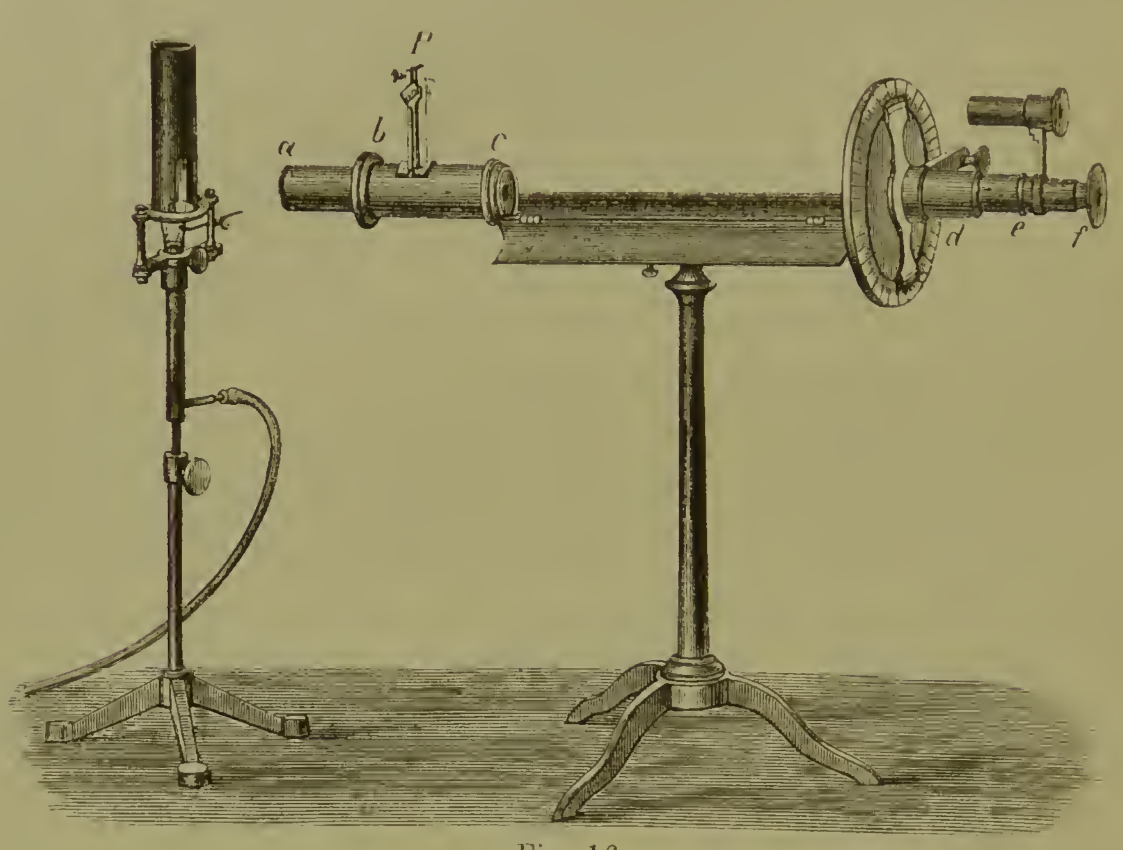


Fig. 16.

Zu dem Apparat gehört noch ein Brenner zur Erzeugung des Natriumlichtes. Man erhält die Natriumflamme durch Auflegen kleiner Stückchen geschmolzenen Kochsalzes auf das Löffelchen von Platindrahtnetz.

Bezüglich des Gebrauches der Apparate ist Folgendes zu bemerken:

1) Vor dem Gebrauch überzeuge man sich jedesmal von der Lage des Nullpunktes, am besten, indem man die Beobachtungsröhre mit destillirtem Wasser füllt und Farbengleichheit beim Soleil-Ventzkeschen Apparat resp. gleiche Helligkeit der beiden Gesichtsfelderhälften beim Laurent'schen Apparat herbeiführt; man stellt dabei mittelst des Fernrohrs das Gesichtsfeld scharf ein. Man wähle beim Soleil-Ventzke'schen Apparat eine möglichst blasse Farbe des Gesichtsfeldes, was sich durch Drehen des Nicol'schen Prisma *a* erreichen lässt. Ebenso muss man beim Laurent'schen Apparat durch Näherung des Hebels *P* an die Mittellinie die Intensität der Beleuchtung abschwächen; nur unter diesen Bedingungen sind die Apparate empfindlich.

Findet man den Nullpunkt einige Zehntel Procente abweichend, so ändert man am besten nichts an dem Apparat, sondern berücksichtigt den Fehler bei der Berechnung. Ist die Abweichung stärker, so muss sie corrigirt werden. Zu dem

Zweck stellt man den Apparat genau auf den Nullpunkt ein und dreht die Schraube *l* am Soleil-Ventzke'schen Apparat bis Farbengleichheit eintritt.

2) Schwachgefärbte, ausgesprochen diabetische Harne können ohne vorgängige Behandlung untersucht werden, nur müssen sie vollkommen klar sein. Irgend merklich gelb gefärbte, sowie solche Harne, die durch Filtriren allein nicht klar zu bekommen sind, müssen vorher mit Fällungsmitteln behandelt werden. Am gebräuchlichsten ist hierzu neutrales Bleiacetat. Man schüttelt den Harn mit gepulvertem neutralem Bleiacetat in einem trockenen Kölbchen (auf etwa 50 Cub.-Ctm. Harn mehrere grosse Messerspitzen voll), filtrirt durch ein nicht angefeuchtetes Filter in ein trockenes Bechergläschen; gehen die ersten Tropfen trüb durch, so giesst man sie wieder auf das Filter auf.

Statt dessen kann man auch abgemessene Volumina Harn und gesättigte Bleiacetatlösung mischen, beispielsweise 8 Vol. Harn und 2 Vol. Bleiacetat und bei der Berechnung die Verdünnung des Harns berücksichtigen, die gefundene Procentzahl also mit 5/4 multipliciren. Es ist dabei vorausgesetzt, dass der Harn nicht alkalisch reagirt; ist dieses der Fall, so neutralisirt man eine etwas grössere Menge vorsichtig mit Essigsäure. Die Anwendung des Bleiessigs, der allerdings weit besser entfärbend wirkt, ist nicht unbedenklich, da der Niederschlag unter Umständen Zucker enthalten kann. Kohle darf in keinem Fall zur Entfärbung benutzt werden, da sie nachweislich Zucker zurückhält. Mitunter gelingt die Entfärbung besser mit Hülfe von Phosphorwolframsäure. Der Harn wird mit Salzsäure angesäuert und mit einer concentrirten Lösung von Phosphorwolframsäure versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht, durch Wasserzusatz ein rundes Volum hergestellt, filtrirt.

3) Die Füllung des Beobachtungsrohrs geschieht so, dass man dasselbe mit destillirtem Wasser und dann 2 bis 3 Mal mit dem Harn resp. Harnfiltrat ausspült. Diese Massregel ist unbedingt nothwendig, versäumt man sie, so bilden sich, indem die Mischung der Zuckerlösung mit dem innen am Rohr haftenden Wasser allmälig erfolgt, Streifen in der Flüssigkeit, welche die Beobachtung gerade so stören, wie es Schlieren im Glase der Deckplatte oder in den Linsen thun würden. Nach gründlicher Ausspülung stellt man die Röhre senkrecht auf den Tisch, giesst sie voll Harn resp. Harnfiltrat, sodass die Flüssigkeit eine Kuppe bildet und schiebt nun von der Seite her die gut gereinigte Deckplatte auf, sodass jedes Luftbläschen ausgeschlossen ist. Nunmehr deckt man die Messingkappe über und zieht die Schraube mässig an. Man schraube den Deckel nicht zu fest, da das Glas bei sehr starkem Druck selbst optisch activ werden kann.

4) Man beobachte im verdunkelten Zimmer und mache stets eine Reihe von Ablesungen, notire die erhaltenen Zahlen; sehr häufig fallen dann einzelne Ablesungen ganz aus der Reihe heraus; diese kann man unbedenklich streichen. Abgesehen von diesen pflegen die anderen Ablesungen auf $^1/_{10}$ bis $^2/_{10}$ pCt. übereinzustimmen. Nach dem Gebrauch wird die Röhre sofort sorgfältig mit destillirtem Wasser ausgespült. Bei der Aufbewahrung schraube man den Deckel nicht ganz zu, sonst klebt die Gummischeibe zu fest am Glase an.

Ein geringer Eiweissgehalt beeinflusst die Bestimmung zu unbedeutend, als dass man ihn zu berücksichtigen brauchte. Enthält der Harn eine grössere Menge Eiweiss oder Blut, Eiter, Schleim, so behandelt man ihn wie eiweisshaltigen Harn zur Untersuchung auf Pepton nach Hofmeister (vgl. Pepton, S. 217). Gleichzeitiger Gehalt von Pepton und Zucker ist bisher noch nicht beobachtet. Sollte er vorkommen, so fällt man mit Phosphorwolframsäure, wie oben angegeben.

Sehr bedeutende Fehler können durch den Gebrauch gewisser Medicamente bedingt werden, vor Allem durch Chloral. Musculus und Mering[1]) fanden in dem nach Chloralgebrauch entleerten Harn eine gut characterisirte Säure, die Urochloralsäure, welche die Polarisationsebene nach links dreht. Derartige Substanzen sind später noch wiederholt gefunden, so die Uronitrotoluolsäure von Jaffé, die Camphoglycuronsäure von Schmiedeberg und Meyer. Ueberhaupt treten sie sehr häufig nach Einführung aromatischer Substanz auf.

Was die Brauchbarkeit der beiden Apparate betrifft, so ist der Soleil-Ventzke'sche insofern bequemer, als man mit gewöhnlichem Lampen- oder Gaslicht arbeiten kann, während der Halbschattenapparat durchaus homogenes Licht und zwar Natriumlicht erfordert. Die bisher gebräuchlichen Brenner zur Herstellung eines constanten gelben Lichtes lassen noch viel zu wünschen übrig; eine Constanz der Flamme für die Zeit eines Versuches ist aber durchaus erforderlich, da sich beim Laurent'schen Apparat mit wechselnder Helligkeit die Lage des Nullpunktes etwas verschiebt.

Der grosse Vorzug des Halbschattenapparates besteht, abgesehen von seiner vielleicht noch etwas grösseren Genauigkeit, darin, dass die Empfindlichkeit des Auges für kleinere Differenzen in der Intensität der Beleuchtung viel allgemeiner verbreitet ist, wie für geringfügige Farbenunterschiede.

2. Die Bestimmung des Zuckers durch Titriren mit Fehling'scher Lösung.

A. Princip. Die Fehling'sche Methode gründet sich auf die Fähigkeit des Traubenzuckers, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduciren. Diese Reduction erfolgt zwar in etwas wechselnden Mengenverhältnissen (Soxhlet[2]), unter ganz bestimmten, jedesmal einzuhaltenden Bedingungen jedoch reducirt 1 Mol. Traubenzucker sehr annähernd 5 Mol. oder 10 Aequivalente Kupferoxyd, also 180 Th. wasserfreier Traubenzucker das Oxyd von 1247,0 Th. krystallisirtem schwefelsauren Kupferoxyd $CuSO_4 + 5H_2O$ zu Oxydul. Der alkalischen Kupferlösung giebt man zweckmässig eine solche Concentration, dass 0,05 Grm. Zucker das Kupferoxyd aus 10 Cub.-Ctm. völlig reduciren.

B. Herstellung der Lösungen.

a) Man wählt nicht verwitterte Krystalle von reinem schwefel-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 622.

[2]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 21. S. 227.

sauren Kupferoxyd aus (am besten einige Tage vorher frisch umkrystallisirt), zerreibt, drückt zwischen Fliesspapier gut ab, wägt 34,639 Grm. genau ab, löst in Wasser unter gelindem Erwärmen und verdünnt auf 500 Cub.-Ctm. bei gewöhnlicher Temperatur. Man bewahrt in gut verschlossener Flasche auf.

b) Etwa 173 Grm. weinsaures Natron-Kali (Natron-Kali tartaricum) und 100 Cub.-Ctm. officinelle Natronlauge von 1.34 spec. Gewicht werden zu 500 Cub.-Ctm. gelöst. Man bewahrt in Glasstöpselflasche auf. Der Stöpsel wird mit Paraffin bestrichen.

Zum Gebrauch mischt man genau gleiche Volumina beider Flüssigkeiten, mit der Pipette abgemessen; es entsteht eine tief dunkelblaue Flüssigkeit, von der 10 Cub.-Ctm. = 0.05 Zucker. Sie wird als Fehling'sche Lösung bezeichnet. Man prüft dieselbe, ob sie nicht an sich eine Oxydulausscheidung giebt, indem man eine Probe mit etwa dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt, im Reagensglas zum Kochen erhitzt: es darf dabei keine Oxydulausscheidung eintreten.

C. Ausführung der Titrirung. Bei der Bestimmung wird nicht, wie sonst in der Regel, die Titrirflüssigkeit in die Bürette gefüllt, sondern umgekehrt ein bestimmtes Volumen Kupferlösung abgemessen und ermittelt, wieviel Harn zur völligen Reduction erforderlich ist. Zweckmässig wird der Harn soweit verdünnt, dass sein Gehalt an Zucker 0,5 pCt. nicht überschreitet. Diabetischen Harn von hohem spec. Gewicht verdünnt man also von vornherein stark, etwa bis auf das Zehnfache und füllt die Mischung in die Bürette.

Andererseits misst man 10 Cub.-Ctm. Fehling'sche Lösung mit der Pipette genau ab, lässt in eine etwas tiefe Porzellanschale oder auch in einen Kolben ablaufen und setzt 40 Cub.-Ctm. Wasser hinzu. Man erhitzt die Kupferlösung zum beginnenden Sieden und lässt den verdünnten Harn vorsichtig zufliessen. Sehr bald tritt eine schön rothe Ausscheidung von Oxydul oder gelbe von Oxydulhydrat auf. Bei weiterem Zusatz von Harn nimmt die Ausscheidung von Oxydul mehr und mehr zu, während die blaue Farbe der Flüssigkeit mehr und mehr abnimmt. Es handelt sich nun darum, den Punkt zu erkennen, wo eben die blaue Farbe der Flüssigkeit verschwindet und doch noch kein Zucker im Ueberschuss darin enthalten ist: man erkennt diesen Punkt am besten, indem man die Schale etwas neigt.

Glaubt man diesen Punkt erreicht zu haben, so filtrirt man etwa 1 Cub.-Ctm. der Flüssigkeit durch ein kleines Filter aus sehr dichtem schwedischem Papier. Das Filtrat, das ganz klar sein muss — sehr häufig geht etwas Kupferoxydul durch — säuert man mit Essigsäure an und versetzt mit einem Tröpfchen Ferrocyankaliumlösung; die geringste Spur Kupfer wird durch bräunliche Färbung angezeigt. Ist dieses der Fall, so setzt man noch einen halben Cub.-Ctm. der Harnlösung hinzu und prüft auf's Neue. Selbstverständlich muss man, wenn man so zu einem definitiven Resultate gekommen ist, die Be-

stimmung wiederholen, da sie ja durch Entnahme von Proben ungenau geworden ist.

Es kann auch der umgekehrte Fall eintreten, dass nämlich das Filtrat sich gleich bei der ersten Probe als kupferfrei erweist. Auch in diesem Fall ist die Bestimmung noch nicht beendigt; es kann nämlich zu viel Zuckerlösung hinzugesetzt sein. Dieser Ueberschuss lässt sich nicht durch eine Reaction auf Zucker feststellen, da kleine Mengen Zucker durch die heisse alkalische Flüssigkeit zerstört werden (Worm Müller und Hagen), man muss also die ganze Bestimmunng wiederholen, nur setzt man jetzt 1 Cub.-Ctm. Zuckerlösung weniger hinzu. Die Nothwendigkeit der wiederholten Probenentnahme macht das Verfahren etwas complicirt und beeinträchtigt auch die Genauigkeit.

D. Berechnung. Der Harn sei auf das 8fache Vol. verdünnt, 10 Cub.-Ctm. Fehling'sche Lösung haben erfordert 11,9 Cub.-Ctm. verdünnten Harn, so ist der Zuckergehalt desselben in Procenten $x = \frac{5}{11,9}$ $= 0,4202$, also der des Harns $= 0,4202 \times 8 = 4,616$ pCt. In Worten ausgedrückt: die Anzahl der Verdünnungsvolumina mit 5 multiplicirt und durch die Anzahl der verbrauchten Cub.-Ctm. dividirt, ergiebt den Zuckergehalt des Harns selbst in Procenten.

Complication. Bei schwach diabetischem Harn kommt es nicht selten vor (mitunter auch bei stärker diabetischem), dass das Kupferoxydul sich nicht absetzt, auch durch das Filter geht und die Bestimmung ganz unausführbar wird. Pavy hat in diesem Falle vorgeschlagen, die Fehling'sche Lösung stark mit Ammoniak zu versetzen und das Ende der Reaction nach der Entfärbung der Flüssigkeit zu beurtheilen. Eine Ausscheidung von Oxydul erfolgt bei hinreichendem Ammoniakzusatz und genügender Verdünnung der Fehling'schen Lösung (etwa auf das 10fache) nicht. Pavy empfiehlt 120 Cub.-Ctm. Fehling'scher Lösung, 300 Cub.-Ctm. Ammoniak von spec. Gew. 0,88 auf 1 Liter aufgefüllt. 2 Cub.-Ctm. entsprechen 1 Milligrm. Traubenzucker, da nach Pavy der Zucker 6 Mol. Kupferoxyd in ammoniakalischer Lösung reducirt. Hinsichtlich des Gehaltes an Eiweiss, Eiter etc. sei auf das bei der Polarisation Gesagte verwiesen.

Die Schwierigkeit, den Endpunkt der Reaction genau zu treffen, hat zu einer Modification des Verfahrens geführt, welche ich bei Weitem vorziehe: die Wägung des gebildeten Kupferoxyduls. Dieses Verfahren ist, wenn man sich im Besitz sehr guten, dichten und doch schnell filtrirenden schwedischen Papiers befindet und einige Uebung hat, schnell und sicher auszuführen. Man verfährt folgendermassen:

10 bis 15 Cub.-Ctm. Fehling'sche Lösung mit 40—60 Cub.-Ctm. Wasser verdünnt, in der Porzellanschale zum Kochen erhitzt, 10 Cub.-Ctm. des verdünnten Harns zugesetzt, weiter erhitzt: man erhält 4—5 Minuten im gelinden Sieden. Ist die Flüssigkeit nach dieser Zeit noch tiefblau, so war die Menge der Fehling-schen Lösung ausreichend, im andern Fall thut man gut, eine neue Probe zu machen, bei der man den Harn stärker verdünnt. Man bringt nun die Flüssigkeit

sammt dem Kupferoxydul auf ein mit Salpetersäure ausgezogenes gut ausgewaschenes kleines Filter von schwedischem Papier, spült mit heissem Wasser, das vorher einige Zeit im Kochen erhalten und dann etwas abgekühlt war, sorgfältig nach und wäscht aus, bis das Filter auch an den Rändern ganz weiss erscheint und das Waschwasser mit Salzsäure und Chlorbaryum klar bleibt, also keine Schwefelsäure mehr enthält.

Zweckmässig beschleunigt man Filtration und Auswaschen durch eine schwache Saugevorrichtung, am allereinfachsten durch einen am Trichter angesetzten Schlauch von 20 Ctm. Länge, der am Ende ein in eine Spitze ausgezogenes Röhrchen trägt oder auch durch ein Glasrohr mit Schleife: starke Druckdifferenz darf man nicht anwenden, sonst geht Kupferoxydul durch das Filter. In der Regel lässt sich dieser Uebelstand vermeiden, wenn man, ebenso wie dieses bei der Bestimmung der Schwefelsäure empfohlen ist, die Flüssigkeit im Filter nicht völlig ablaufen lässt, ehe man destillirtes Wasser daraufbringt, sondern sie allmälig mit dem Wasser vermischt. Jedenfalls lässt man Filtrat und Waschwasser in einem hohen Becherglas stehen; hat sich nach Verlauf einer halben Stunde ein sichtbarer Anflug von Kupferoxydul am Boden gebildet, so decantirt man die überstehende Flüssigkeit und bringt das Kupferoxydul aufs Filter. — Ist das Auswaschen mit heissem Wasser beendigt, so trocknet man schnell bei 110—115°.

Auch hier kommen indessen Fälle vor, in denen es nicht gelingt, das Kupferoxydul durch ein Filter zurückzuhalten, in dem die Flüssigkeit fort und fort trüb durchgeht und die Bestimmung überhaupt nicht ausführbar ist.

Die Wägung des Kupferoxyduls kann nun auf verschiedene Weise ausgeführt werden: entweder — und dieses ist das kürzeste, aber nicht das genaueste Verfahren — benutzt man ein gewogenes Filter und erfährt durch die Gewichtszunahme die Menge des Kupferoxyduls oder man wägt als Schwefelkupfer. Zu dem Zweck verascht man das Filter sammt Kupferoxydul in einem gewogenen Porzellantiegel, schüttet, nachdem der Tiegel etwas erkaltet, soviel gepulverten Schwefel auf, dass das Kupferoxyd völlig bedeckt ist und erhitzt nun im Wasserstoffstrom bis der Schwefel sich völlig verflüchtet hat. Man benutzt dazu den Rose'schen Reductionstiegel: Der Deckel desselben ist in der Mitte durchbohrt, die Oeffnung dient dazu, ein enges Porzellanrohr aufzunehmen, durch welches der durch Schwefelsäure oder Chlorcalcium getrocknete Wasserstoff einströmt (vgl. Fresenius, Quant. Analyse. 6. Aufl. S. 334 u. 253).

Zur Berechnung des Zuckergehaltes aus dem Kupferoxydul multiplicirt man mit $\frac{18}{35,7} = 0,5042$; zur Berechnung aus dem Kupfersulfür mit $\frac{18}{39,7} = 0,4534$.

Was die Genauigkeit der Polarisation gegenüber der Fehling'schen Methode betrifft, so ist bei reinen Zuckerlösungen die Fehling'sche Methode, namentlich in der beschriebenen Modification, bei welcher das Kupferoxydul gewogen wird, der Polarisation unzweifelhaft überlegen. Anders liegt die Sache für den Harn. Jeder Harn enthält Kupferoxyd reducirende Substanzen, welche an sich zwar die Zuckerreaction nicht geben, wohl aber, wenn gleichzeitig Zucker vorhanden ist, mitreduciren. Die Titrirung ergiebt deshalb nach

Worm Müller und Hagen[1]) bis zu $^3/_{10}$ pCt. zu hohe Resultate. Dasselbe gilt auch für die anderen Titrirmethoden.

Ganz bedeutend fehlerhafte Resultate können durch den Gebrauch gewisser Medicamente bedingt werden, welche das Auftreten reducirender Substanzen im Harn bewirken; es sind in dieser Hinsicht namentlich Chloral und benzoesaures Natron zu nennen. Dass auch die Polarisation beim Chloral falsche Resultate geben würde, ist bereits erwähnt.

3) Die Knapp'sche Methode[2]) beruht auf der Reduction von alkalischer Cyanquecksilberlösung durch Zucker: es scheidet sich dabei metallisches Quecksilber aus. Man löst 100 Grm. Cyanquecksilber in Wasser, setzt 100 Cub.-Ctm. Natronlauge von 1,14 spec. Gewicht hinzu und verdünnt auf 1 Liter. 40 Cub.-Ctm. entsprechen 0,1 Traubenzucker.

Zur Ausführung der Bestimmung bringt man 40 Cub.-Ctm. in ein Becherglas, erhitzt zum Sieden und lässt den verdünnten Harn einfliessen. Die Flüssigkeit klärt sich allmälig, indem sich das feinzertheilte Quecksilber zu Boden senkt.

Zur Anstellung der Endreaction entnimmt man nach Worm Müller's Vorschlag mittelst einer capillaren Röhre ein Tröpfchen der Flüssigkeit, bringt dasselbe auf ein Stückchen Filtrirpapier und legt es auf die Mündung einer Schwefelammon enthaltenden Flasche oder hält es zuerst über rauchende Salzsäure, dann über starkes Schwefelwasserstoffwasser. Eintretende Braunfärbung bezeichnet die Endreaction. Worm Müller und Hagen geben der Methode den Vorzug vor der Fehling'schen, weil die Lösung absolut haltbar und leicht herstellbar ist und ausserdem die Titrirung noch ausführbar bei einem Zuckergehalt von 0,1 pCt., während die Fehling'sche Methode nach ihrer Erfahrung bei 0,7 pCt ihre Grenze findet in dem mangelhaften Absetzen des Kupferoxydul. Hoppe-Seyler erklärt sie für weit weniger genau als die Fehling'sche, Verf. kann sie für den Harn nach seinen Erfahrungen durchaus nicht empfehlen.

4) Die Sachsse'sche[3]) Methode. 18 Grm. Quecksilberjodid, 35 Grm. Jodkalium, 80 Grm. Kalihydrat in Wasser gelöst, auf 1000 Cub.-Ctm. 40 Cub.-Ctm. = 0,15 Traubenzucker. Die Ausführung ist ebenso wie bei den vorigen Methoden. Zur Endreaction dient alkalische Zinnoxydullösung, durch Uebersättigen von Zinnchlorür mit Natronlauge hergestellt. Man bringt einige Tropfen der Zinnlösung in kleine Porzellanschälchen und setzt ab und zu Tropfen der Titrirmischung hinzu: so lange noch Quecksilber im Ueberschuss, tritt Braunfärbung ein Diese Methode ist für den Harn speciell noch nicht geprüft.

5) Die Bestimmung durch Gährung. Der Traubenzucker zerfällt bei der alkoholischen Gährung zum grössten Theil in Alkohol und Kohlensäure nach der Gleichung:

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O + 2CO_2.$$

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 16. S. 567.

[2]) Annal. d. Chem. Bd. 154. S. 252.

[3]) Chemie und Physiologie der Kohlehydrate. Leipzig 1877.

180 Gewichtstheile Traubenzucker (= 1 Mol.) liefern 88 Gewichtstheile Kohlensäure (= 2 Mol.). Man kann also umgekehrt aus der Menge der bei der Gährung einer zuckerhaltigen Flüssigkeit entwickelten Kohlensäure die Menge des Traubenzuckers berechnen. Die Genauigkeit dieser Rechnung wird allerdings dadurch beeinträchtigt, dass einige Procente des Traubenzuckers in anderer Richtung, ohne Kohlensäureentwicklung, zerfallen.

In der Regel bestimmt man die Menge der Kohlensäure durch den Gewichtsverlust. Hierzu können verschiedene Apparate dienen, von denen der einfachste aus 2 durch Röhren mit einander verbundenen Kölbchen besteht, wie die nebenstehende Abbildung hinlänglich klar macht. Man wähle die Kölbchen recht leicht, sodass der ganze Apparat mit Füllung nicht über 70 Grm. wiegt.

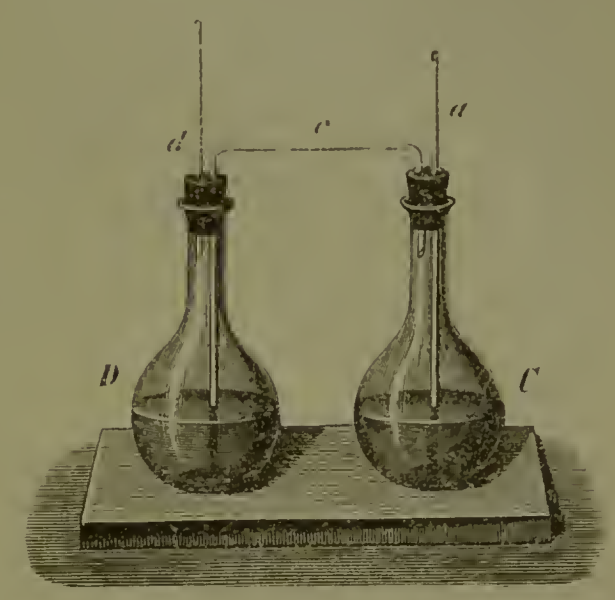


Fig. 17.

In den Kolben *C* bringt man 20 Cub.-Ctm. des zu untersuchenden Harns und einige Tropfen Weinsäurelösung, dann ein kaum haselnussgrosses Stück Hefe, in Wasser aufgeschwemmt, die vorher geprüft ist (vgl. den qualitativen Nachweis), in *D* giesst man etwas concentrirte Schwefelsäure, sodass sie einige Linien hoch im Kolben steht. Nun setzt man die Stopfen mit der Röhre auf und wägt den ganzen Apparat: natürlich müssen die Korken luftdicht schliessen. Das Röhrchen *a* pflegt man etwa noch mit einem Wachskügelchen zu verschliessen, doch ist dieses nicht gerade nothwendig. Setzt man nach der Wägung den Apparat an einen mässig warmen Ort von 20 bis 24° C., so beginnt alsbald die Gasentwicklung. Die Kohlensäure entweicht aus dem Kolben *C* durch das Rohr *c*, passirt die Schwefelsäure in *D* und entweicht schliesslich getrocknet durch *d*. Nach etwa 48 Stunden kann man die Gährung als beendet ansehen.

Man setzt dann das Rohr *d* mittelst aufgesetztem Gummischlauch und Klemme mit einem Aspirator[1]) in Verbindung und saugt etwa eine Viertelstunde Luft hindurch, indem man gleichzeitig das Kölbchen *C* vorsichtig bis auf etwa 60° erhitzt. Die Luft streicht, durch das Rohr *a* eintretend, durch den ganzen Apparat und entfernt die in ihm enthaltene Kohlensäure. Nach völligem Erkalten wägt man. Die Gewichtsdifferenz entspricht der gebildeten Kohlensäure. Aus dieser ergiebt sich der Traubenzucker durch Multiplication mit $\frac{45}{22} = 2{,}045$.

Statt durch Gewichtsverlust kann man die Kohlensäure auch direct bestimmen, entweder durch Absorption mittelst Liebig'scher

[1]) Siehe bei der Stickstoffbestimmung, S. 59.

Kaliapparate, wie bei der Elementaranalyse oder durch Barytwasser, wie bei der Bestimmung der Kohlensäure in der Luft. Auf grosse Genauigkeit kann die Gährungsmethode keinen Anspruch machen.

6) Zuckerbestimmung durch Differenz des specifischen Gewichtes vor und nach der Gährung. Nach den Versuchen von Roberts und Manassein[1]) lässt sich der Zucker auch auf folgendem Wege recht genau bestimmen.

Man bestimmt das specifische Gewicht des filtrirten Harns mit einem guten Urometer und notirt die Temperatur desselben, bringt ihn alsdann in einen Kolben, versetzt mit gut ausgewaschener Hefe und lässt bei 24° gähren (ein Weinsäurezusatz ist in diesem Falle nicht zulässig). Ist die Gährung beendet, was man an dem Aufhören der Gasentwicklung und der Klärung der Flüssigkeit erkennt (etwa 24, höchstens 48 Stunden), so filtrirt man, kühlt genau auf dieselbe Temperatur ab, die der Harn bei der ersten Bestimmung hatte und ermittelt wiederum das specifische Gewicht. Die Differenz ist auf den Traubenzucker zu beziehen.

Jede Differenz von 0,001 (oder von 1, wenn das specifische Gewicht des Wassers = 1000 gesetzt wird) entspricht 0,219 pCt. Zucker. Hatte der Harn vorher 1033 specifisches Gewicht, nachher 1022, so ist sein Zuckergehalt = 11 × 0,219 = 2,409 pCt. Für Harn mit sehr geringem Zuckergehalt ist die Methode ungeeignet, da hier die Unterschiede zu klein ausfallen.

Betreffs der Frage nach dem Vorkommen von Zucker im normalen Harn sei auf die 2. Abtheilung verwiesen. Hier sei nur hervorgehoben, dass man nicht berechtigt ist, einen Diabetes mellitus anzunehmen, wenn es nicht gelingt, mit dem Harn selbst, sei es ohne Reinigung, sei es nach vorangegangener Reinigung durch Kohle oder Fällungsmittel, Zuckerreactionen zu erhalten. Wenn man zum Nachweis des Zuckers grössere Harnmengen verarbeiten muss, ist man nicht berechtigt, von dem Bestehen eines Diabetes zu sprechen.

§ 45. Milchzucker $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$.

1. Vorkommen. Ausschliesslich in der Milch; im Harn vor Kurzem von Fr. Hofmeister[2]) gefunden bei Wöchnerinnen mit Milchstauung.

2. Darstellung. Milch wird durch Lab coagulirt, das Filtrat mit Essigsäure schwach angesäuert, zum Kochen erhitzt, von ausgeschiedenem coagulirten Eiweiss abfiltrirt, zur Krystallisation eingedampft, die ausgeschiedenen Krystalle durch Umkrystallisiren gereinigt.

3. Eigenschaften. Grosse, harte rhombische Prismen, in 6 Th. kaltem, $2\frac{1}{2}$ Th. heissem Wasser löslich, unlöslich in Alkohol; we-

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 551.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 101.

niger süss als Rohrzucker. Die wässerige Lösung ist rechtsdrehend, die specifische Drehung $(\alpha)_D = 58,3^0$. Beim Erhitzen verliert der Milchzucker zuerst sein Krystallwasser bei 130°, färbt sich dann gelb und schmilzt unter Zersetzung bei 203,5°. Beim Erhitzen mit Säure zerfällt er in Lactose (identisch mit der aus Gummi arabicum dargestellten Arabinose[1]) und Traubenzucker. Der Milchzucker geht mit Hefe nur schwierig alkoholische Gährung ein, sehr leicht dagegen in Berührung mit faulenden Substanzen die Milchsäuregährung. In alkalischer Lösung giebt der Milchzucker ganz dieselben Zuckerreactionen, wie der Traubenzucker, jedoch reducirt 1 Mol. Milchzucker nur 7,4 Mol. Kupferoxyd: 180 Th. krystallisirter, wasserhaltiger oder 171 Th. wasserfreier Milchzucker reduciren 293,78 Kupferoxyd zu Oxydul.

4. Der *Nachweis* des Milchzuckers im Harn kann nur durch directe Darstellung geführt werden. Hofmeister verfuhr (l. c.) dazu folgendermassen.

Der Harn wurde mit neutralem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat und Waschwasser vereinigt und mit Ammoniak versetzt, das Filtrat nochmals mit Bleiacetat und Ammoniak gefällt. Die ausgewaschenen Niederschläge in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die Filtrate mit Silberoxyd geschüttelt und das Filtrat hiervon wiederum durch Schwefelwasserstoff entsilbert und unter Zusatz von kohlensaurem Baryt eingedampft. Alkohol nahm aus dem Rückstand Milchzucker auf, der schliesslich beim Verdunsten über Schwefelsäure krystallisirt erhalten wurde.

§ 46. Inosit $C_6H_{12}O_6 + 2H_2O$.

1. Vorkommen. Der Inosit findet sich sehr verbreitet, jedoch immer nur in kleinen Mengen in vielen thierischen Organen (Muskelfleisch, Lungen, Leber, Milz, Nieren, Gehirn), reichlich in manchen Pflanzentheilen, namentlich in grünen Bohnen (Phaseolus vulgaris). Normaler Harn enthält kein Inosit (Cloetta[2]), Gallois[3]), Külz[4]), dagegen tritt er constant im Harn auf bei reichlichem Wassertrinken (Strauss[5]), Külz).

2. Darstellung.

a) Aus grünen Bohnen erhält man nach Vohl Inosit, indem man den eingedampften wässerigen Auszug mit Alkohol fällt, die Fällung in Wasser löst; der Inosit krystallisirt allmälig aus.

[1]) Kiliani, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 2304.
[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 99. S. 289.
[3]) De l'inosurie. Thèse. Paris 1864.
[4]) Marburger Sitzungsber. 1876. No. 4.
[5]) Die einfache zuckerlose Harnruhr. Dissert. Tübingen 1864.

b) Zur Darstellung aus thierischen Organen fällt man die eingedampften eiweissfreien Auszüge zuerst mit neutralem Bleiacetat, dann das Filtrat unter gelindem Erwärmen mit basischem Bleiacetat. Der Niederschlag wird nach 12stündigem Stehen abfiltrirt, gewaschen, in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat liefert, hinlänglich concentrirt, Inosit; die Krystallisation wird durch Zusatz von Alkohol befördert.

3. *Eigenschaften.* In reinem Zustand bildet der Inosit grosse rhombische an der Luft leicht verwitternde Tafeln, in unreinem Zustand und in kleineren Mengen, so wohl stets aus thierischen Organen, blumenkohlartige Massen. Er löst sich in 16 Th. Wasser von 10°, nicht in absolutem Alkohol und Aether, schmilzt in wasserfreiem Zustand erhitzt, erst bei 210°. — Der Inosit schmeckt süss, ist jedoch ohne Einwirkung auf die Polarisationsebene und nicht gährungsfähig. In alkalischer Lösung hält Inosit Kupferhydroxyd in Lösung, reducirt jedoch nicht. Bei der Gährung mit faulendem Eiweiss liefert Inosit Fleischmilchsäure. Die wässerige Lösung wird durch neutrales Bleiacetat nicht gefällt, wohl aber durch basisches, namentlich beim Erwärmen. Zur Erkennung des Inosits in Lösungen dienen hauptsächlich 2 Reactionen:

1) Die Scherer'sche Inositprobe. Dampft man Inositlösung auf dem Wasserbad oder einer kleinen Flamme vorsichtig fast bis zur Trockne, befeuchtet dann mit Ammon und Chlorcalciumlösung und verdampft wiederum, so zeigt die zurückbleibende Masse eine lebhaft rosenrothe Färbung.

2) Die Probe von Gallois. Versetzt man in einem Schälchen befindliche Lösung von Inosit mit einem Tropfen Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, so entsteht ein gelblicher Niederschlag; breitet man denselben möglichst auf der Wand der Schale aus und erhitzt vorsichtig weiter, so färbt sich der Rückstand dunkelroth. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, tritt jedoch beim Erwärmen wieder auf. Die im Harn vorkommenden und sehr viele andere Substanzen stören die Reaction nicht, wohl aber Eiweiss (Tyrosin etc.), das gleichfalls Rothfärbung giebt und Zucker, der dabei verkohlt.

4. Ueber die *Entstehung* des Inosits war bis vor Kurzem nichts bekannt. Erst in neuester Zeit ist Inosit mit Wahrscheinlichkeit bei der Pankreasverdauung von A. Danilewsky[1]) erhalten.

Danilewsky fand bei der Trypsinverdauung verschiedener Eiweisskörper unter bestimmten Bedingungen, welche alle auf eine Beschränkung der Wirkung des Trypsins abzielen, einen Körper von dem Habitus des Tyrosins, der jedoch die Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_8$ zeigte und nicht allein die Reactionen des Tyrosins, sondern auch die Scherer'sche Inositreaction gab. Normaler Weise

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 2132.

würde also der im Organismus entstehende Inosit gerade so, wie der Traubenzucker wieder zersetzt werden. In der That fand Külz nach Eingeben sehr grosser Mengen Inosit (30 bis 50 Grm.) nur 1/4 bis 3/4 Grm. im Harn wieder. Ebenso verhielt sich auch ein Diabetiker, die Zuckerausscheidung desselben nahm dabei nicht zu. Das Auftreten grösserer Mengen Inosit im Harn wird freilich durch diese Beobachtungen noch nicht aufgeklärt.

5. *Nachweis.* Man fällt den Harn (mehrere Liter) bei schwach saurer Reaction mit neutralem Bleiacetat vollständig aus, filtrirt und versetzt das Filtrat mit basischem Bleiacetat (Bleiessig), so lange noch ein Niederschlag entsteht. Nach 48stündigem Stehen wird derselbe abfiltrirt, ausgewaschen, in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt; aus dem Filtrat von Schwefelblei scheidet sich nach einigen Stunden Harnsäure ab, von der man abgiesst. Man dampft nunmehr auf dem Wasserbad zum Syrup, fällt mit absolutem Alkohol. Die Fällung wird in heissem Wasser gelöst und mit dem 3 bis 4fachen Volumen 90procent. Alkohol versetzt. Versetzt man die alkoholische Lösung mit Aether bis zur bleibenden Trübung, so krystallisirt Inosit aus. Die wässerige Lösung kann auch direct zur Scherer'schen Reaction benutzt werden.

§ 47. Dextrin $C_6H_{10}O_5$

fand E. Reichard[1]) im Harn von Diabetikern, die Carlsbader Mineralwasser gebraucht hatten. Zur Darstellung wurde der abgedampfte Harn mit Kalihydrat versetzt und mit Alkohol gefällt, der Niederschlag in wenig Essigsäure gelöst und nun mit absolutem Alkohol gefällt, der mit Alkohol gewaschene und getrocknete Niederschlag war ein farbloses, in Wasser leicht lösliches, geschmackloses Pulver. Die Lösung desselben gab nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit die Trommer-sche Reaction. Mit Jodwasser färbte sich die Substanz rothbraun, mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt, bildete sie leicht Zucker. Die Analyse entsprach der Zusammensetzung des Dextrins.

§ 48. Gallensäuren.

Die Rindergalle enthält 2 Gallensäuren, vorwiegend an Natron gebunden: Glycocholsäure und Taurocholsäure. Beide spalten sich beim Kochen mit ätzenden Alkalien in stickstofffreie Cholsäure (auch Cholalsäure genannt) $C_{24}H_{40}O_5$ und Glycocoll, beziehungsweise Taurin. Die Spaltung geschieht unter Wasseraufnahme nach der Formel:

Glycocholsäure + Wasser = Cholsäure + Glycocoll
$$C_{26}H_{43}NO_6 + H_2O = C_{24}H_{40}O_5 + C_2H_5NO_2$$

und

Taurocholsäure + Wasser = Cholsäure + Taurin
$$C_{26}H_{45}NSO_7 + H_2O = C_{24}H_{40}O_5 + C_2H_7NSO_3$$

[1]) Jahresber. f. Chem. f. 1874. S. 938.

Die Zersetzung erfolgt auch unter der Einwirkung von Säuren, doch verliert dabei die Cholsäure 2 Mol. Wasser und geht in Dyslysin $C_{40}H_{36}O_3$ über.

1. Darstellung. Die Cholsäure (Syn. Cholalsäure) wird durch anhaltendes Kochen von Glycocholsäure oder Taurocholsäure, oder von Rindergalle selbst mit Aetzbaryt, Ausfällung durch Salzsäure und Zusatz von Aether dargestellt. Sie ist in krystallisirter und in amorpher Form bekannt; die krystallisirte Säure ist unlöslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol, sehr schwer in Aether, die amorphe leichter löslich in Alkohol und Aether und auch etwas in Wasser. In Alkalien löst sich die Säure leicht auf unter Bildung löslicher Alkalisalze. Die Lösungen derselben drehen die Polarisationsebene nach rechts und zwar beträgt die specifische Drehung $(\alpha)_D$ auf wasserfreie Cholsäure bezogen in der alkoholischen Lösung des Natronsalzes 31,4°.

Den gepaarten Gallensäuren in der Galle anderer Thierspecies liegt nicht immer die Cholsäure zu Grunde, sehr häufig vielmehr eine specifische und characteristische Gallensäure, so die Chenocholsäure bei den Gänsen, die Hyocholsäure bei den Schweinen. Auch aus menschlicher Galle erhält man nach den Untersuchungen von H. Bayer[1]) beim Kochen mit Barytwasser nicht Cholsäure (Cholalsäure), sondern Anthropocholsäure (Anthropocholalsäure) von der Formel $C_{18}H_{28}O_4$. Dieselbe ist in ihren Eigenschaften der Cholsäure ähnlich, jedoch schwieriger, als diese in krystallisirter Form zu erhalten. Die entsprechenden Verbindungen mit Glycocoll und Taurin „die gepaarten Gallensäuren": Anthropoglycocholsäure und Anthropotaurocholsäure sind noch nicht dargestellt.

Die Natur derjenigen Gallensäuren, die sich pathologisch im Harn finden, ist nicht sicher festgestellt, doch kann es sich wohl nur um Anthropocholsäure oder Verbindungen derselben mit Glycocoll resp. Taurin handeln. Für den Nachweis im Harn kommt dieser Umstand nicht sehr in Betracht, da das Verhalten aller Gallensäuren gegen Fällungsmittel ein sehr ähnliches ist und namentlich alle Gallensäuren, sowohl die einfachen, wie die zusammengesetzten, die Pettenkofer'sche Reaction zeigen.

Pettenkofer'sche Gallensäurereaction. Versetzt man die Lösung eines gallensauren Salzes in Wasser mit einer minimalen Menge einer Lösung von Rohrzucker und alsdann tropfenweise mit reiner concentrirter Schwefelsäure (Acid. sulf. conc. pur.), so entsteht zuerst eine weissliche Trübung durch ausgeschiedene Gallensäuren, welche sich im Ueberschuss der Schwefelsäure wieder auflöst; die klare Flüssigkeit färbt sich schnell tiefpurpurviolet. In dünneren Lösungen bleibt die anfängliche Trübung aus. Die Reaction gelingt nicht mit Traubenzucker, wohl aber mit linksdrehendem Zucker (Külz[2]), sie wird durch zu starke Erhitzung der Mischung zerstört.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 293.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 515.

Vor diesem Uebelstand schützt die von Drechsel[1]) empfohlene Anwendung von syrupöser Phosphorsäure an Stelle der Schwefelsäure; man muss dabei die Probe gelinde erwärmen. Ist die Menge der Gallensäuren gering und enthält die geprüfte Lösung noch andere organische Substanzen, wie beim Harn stets der Fall, so wirkt die Schwefelsäure leicht verkohlend auf diese ein und die dabei entstehende Braunfärbung kann die Purpurfärbung verdecken; bei Anwendung von Phosphorsäure ist dieses nicht zu befürchten.

Eine Reihe anderer Körper geben ähnliche Reactionen, so Albuminstoffe, Oelsäuren, Amylalkohol; zur Unterscheidung kann man das Verhalten der mit Eisessig verdünnten Mischung benutzen. Verdünnt man die Pettenkofer'sche Probe mit einer hinreichenden Menge Eisessig, so erhält man eine klare, im durchfallenden Licht violetrothe, im auffallenden schmutzig-grüne Lösung. Die Fluorescenz tritt namentlich dann deutlich hervor, wenn die Pettenkofer'sche Probe vor der Verdünnung 1/2 bis 1 Stunde gestanden hatte. Die Lösung zeigt nach Schenk[2]) bei der spectroscopischen Untersuchung einen Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E* neben *E* und einen zweiten bei *F*.

Für sehr kleine Mengen Gallensäuren empfiehlt Neukomm die zu prüfende Flüssigkeit mit einer Spur Zucker und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt, auf dem Wasserbad einzudampfen; bei Gegenwart von Gallensäure tritt am Rande der Flüssigkeit violetrothe Färbung auf. Sobald diese eintritt, entfernt man das Schälchen vom Wasserbad.

2. *Nachweis der Gallensäure im Harn.* Pathologischer Harn giebt direct wohl niemals die Pettenkofer'sche Reaction, mitunter bei folgendem von Strassburg[3]) vorgeschlagenen Verfahren: in dem zu prüfenden Harn löst man etwas Rohrzucker auf, taucht dann einen Streifen Filtrirpapier ein und lässt ihn trocknen. Befeuchtet man das Papier nunmehr mit concentrirter Schwefelsäure, so entsteht in etwa 1/4 Minute ein violetrother Fleck. In den meisten Fällen muss man jedoch vorher die Gallensäure einigermassen isoliren. Hoppe-Seyler[4]) empfiehlt hierzu folgendes Verfahren:

Man fällt den Harn mit Bleiessig und ein wenig Ammoniak, wäscht den Niederschlag etwas mit Wasser, kocht dann mit Alkohol aus und filtrirt heiss. Die Bleisalze der Gallensäuren lösen sich in heissem Alkohol; die Lösung wird mit einigen Tropfen Sodalösung versetzt, auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft. Aus dem Rückstand nimmt kochender absoluter Alkohol die Natronsalze der Gallensäure auf. Die eingeengte alkoholische Lösung wird durch Aetherzusatz in einer verschlossenen Flasche gefällt. Der harzige Nieder-

[1]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 24. S. 45.

[2]) Maly's Jahresber. f. Thierchem. 1872. S. 232.

[3]) Pflüger's Arch. Bd. 4. S. 461.

[4]) Handbuch der Analyse. 4. Aufl. S. 313.

schlag, der bei längerem Stehen unter Aether oft krystallinisch wird, dient in Wasser gelöst, zur Anstellung der Reactionen und zur Untersuchung auf Polarisation.

Statt den Harn direct mit Bleiessig zu fällen, kann man ihn auch zuerst eindampfen, mit Alkohol ausziehen, den alkoholischen Auszug verdunsten und den Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol aufnehmen. Der beim Verdunsten dieses Auszuges bleibende Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Bleiessig + wenig NH_3 gefällt. Stets ist ein Ueberschuss von Bleiessig möglichst zu vermeiden. Der Vorzug dieses Verfahrens besteht darin, dass der Bleiessig-Niederschlag weit weniger massenhaft und daher viel leichter mit Alkohol auszuziehen ist. Immer ist der Gehalt des Harns an Gallensäuren gering und man thut daher gut, die ganze Tagesquantität zur Prüfung zu verwenden. Nach den Erfahrungen des Verf.'s gelingt es auch in Fällen von unzweifelhaftem Stauungsicterus nicht immer, mit Sicherheit Gallensäuren nachzuweisen.

Nach Dragendorf[1]) sind die Gallensäuren in geringen Mengen normaler Harnbestandtheil. Aus 100 Liter Harn konnte sogar gallensaures Natron in krystallinischer Form dargestellt werden; auch Höne[2]) gelang dieser Nachweis. Nach Vogel lässt sich schon in 120 bis 150 Cub.-Ctm. Harn Gallensäure nachweisen. Man säuert den Harn mit einigen Tropfen Salzsäure an und schüttelt mit 30 Grm. Chloroform wenigstens eine Stunde lang. Den durch Abgiessen des Harns getrennten Chloroformauszug übergiesst man mit 6 bis 8 Cub.-Ctm. absoluten Alkohol und filtrirt das Gemisch, indem man die Filtration durch Umrühren der Gallerte auf dem Filter befördert. Der vom gleichzeitig durchfiltrirten Alkohol getrennte Chloroformauszug wird auf einem Uhrglase verdampft. Der Rückstand giebt direct die Pettenkofer'sche Reaction. Für ganz entscheidend können die Versuche von Vogel nicht angesehen werden. Dragendorf und Höne bedienten sich der Bleifällung in dem Alkoholextract des Harns; die Gallensäure wurde auch von ihnen durch Schütteln mit Chloroform nach dem Ansäuern in die Chloroformlösung übergeführt.

Vorkommen und Bedeutung der Gallensäuren. Ueber den Modus der Entstehung der Gallensäuren ist nichts bekannt, die Bildung in der Leber wahrscheinlich, ebenso wahrscheinlich, dass ein Theil der Gallensäure aus dem Darmkanal in das Blut zurückkehrt. Das Vorkommen kleiner Mengen Gallensäuren in normalem Harn ist danach wohl denkbar; gössere Mengen hängen von Resorption der Galle aus der Gallenblase ab bei Behinderung der Entleerung. Vergl. hierüber den 2. Theil.

§ 49. Gallenfarbstoffe.

1. Vorkommen. Die menschliche Galle enthält vorwiegend zwei Farbstoffe: das Bilirubin (ältere Namen Biliphäin, Cholepyrrhin)

---

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 11. S. 467.

[2]) Ueber die Anwesenheit von Gallensäure im physiologischen Harn. Dissertat. Dorpat 1873.

und das Biliverdin. Das letztere bildet sich sehr leicht aus dem Bilirubin beim Stehenlassen der alkalischen Lösung an der Luft durch Aufnahme von Sauerstoff.

Städeler hat ausser diesen beiden Farbstoffen noch 2 andere beschrieben: Bilifuscin und Biliprasin. In den Harn geht hauptsächlich Bilirubin über, vielleicht auch Biliverdin; Biliprasin nimmt Huppert im braunen icterischen Harn an. Mitunter treten bei Icterus Farbstoffe auf, die unzweifelhaft von der Galle abstammen, jedoch die Gmelin'sche Reaction nicht geben.

Ausser in der Galle findet sich Bilirubin noch in Gallensteinen, im Dünndarminhalt, dagegen im Allgemeinen nicht in den Fäces; ferner in Blutextravasaten und manchen alten Cystenflüssigkeiten; in diesem Falle unabhängig von der Anwesenheit von Galle, aus Blutfarbstoff an Ort und Stelle gebildet: „Hämatoidin". Mitunter zeigt indessen das Hämotoidin etwas abweichende Reactionen und kann dann nicht mit Bilirubin identificirt werden. Auch im Pferdeblutserum fand Hammarsten Bilirubin.

a) Bilirubin $C_{16}H_{18}N_2O_3$.

1. Darstellung. Farbstoffreiche Gallensteine von Menschen oder Rind, welche zum grossen Theil aus Bilirubinkalk bestehen, werden feingepulvert zuerst mit Aether ausgezogen, so lang noch etwas in Lösung geht, der Rückstand erst mit Wasser, dann mit verdünnter Salzsäure extrahirt, gewaschen, getrocknet. Beim Auskochen desselben mit Chloroform geht das Bilirubin in Lösung. Das beim Abdestilliren und Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende Bilirubin wird durch Ausziehen mit Alkohol und Aether gereinigt, dann nochmals in Chloroform gelöst und die Lösung durch Alkohol gefällt.

2. Eigenschaften. Ziegelrothes, amorphes Pulver, bei langsamer Verdunstung aus Chloroformlösung in rhombischen Tafeln krystallisirend, unlöslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol und Aether, leicht in Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff. Das Bilirubin hat den Character einer schwachen Säure, löst sich in Alkalien unter Bildung der betreffenden Alkaliverbindungen auf. Die Kalkverbindung ist unlöslich in Wasser, sie fällt aus, wenn man die ammoniakalische Lösung des Bilirubins mit Chlorcalcium versetzt. Ebenso entstehen die Verbindungen mit Baryum und Blei bei Zusatz von Chlorbaryum, neutralem und basischem Bleiacetat. Beim Schütteln der Chloroformlösung mit Alkali geht das Bilirubin in die wässerige alkalische Flüssigkeit über.

b) Biliverdin $C_{16}H_{20}N_2O_5$ (Städeler) $C_{16}H_{18}N_2O_4$ (Maly).

1. Darstellung. Man lässt die alkalische Lösung von Biliverdin in flachen Gefässen längere Zeit an der Luft stehen, bis die Lösung intensiv grün geworden, fällt mit Salzsäure, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, löst ihn in Alkohol und verdunstet die filtrirte alkoholische Lösung.

2. *Eigenschaften.* Amorphes, dunkelgrünes, in Wasser, Aether, Chloroform unlösliches, in Alkohol leicht lösliches Pulver. Auch in Alkalien löst es sich leicht mit grüner Farbe, die Lösung wird durch Calcium-, Baryum- und Bleisalze gefällt.

Das Bilirubin und das Biliverdin geben beide eine sehr characteristische Reaction mit Salpetersäure, welche eine Spur salpetrige Säure enthält, die „Gmelin'sche Gallenfarbstoffreaction". Versetzt man die alkalische Lösung des Bilirubins damit, so färbt sie sich zuerst grün, dann blau, violet, roth, endlich gelb. Denselben Farbenwechsel zeigt die Chloroformlösung bei Zusatz von Bromwasser (Maly). Das Endproduct der Reaction, den gelben Farbstoff, hat Maly dargestellt und Choletelin genannt. Beim Biliverdin tritt natürlich gleich Blau auf. Stellt man die Reaction so an, dass man die Salpetersäure vorsichtig mit der zu prüfenden Flüssigkeit überschichtet, so tritt an der Berührungszone Grün auf, dann in der nächstfolgenden tieferen Schicht Blau, Violet, Roth, Gelb.

3. *Bildung im Organismus.* Die Umwandlung von Blutfarbstoff in Bilirubin in manchen Bleiextravasaten zeigt den nahen Zusammenhang dieser beider Körper und macht es wahrscheinlich, dass auch in der Galle das Bilirubin aus dem Blutfarbstoff hervorgeht. Die Frage, ob diese Umwandlung auch in der Blutbahn erfolgt, wird im 2. Theil genauer erörtert werden.

4. *Nachweis von Gallenfarbstoff im Harn.* Harn, der einigermassen reichlich Gallenfarbstoff enthält, ist schon äusserlich gekennzeichnet durch die gesättigte dunkelgelbe bis braune Farbe und die gelbe Farbe des Schaumes, doch ist nach dem äusseren Verhalten Verwechslung mit Urobilin nicht ausgeschlossen. Man giesst ein Reagensglas etwa zu ein Viertel voll Salpetersäure und lässt dann von der Wand des Glases den Harn herablaufen, sodass er eine Schicht über der Salpetersäure bildet; an den Berührungsstellen entstehen die erwähnten Farbenringe. Die Gegenwart von Eiweiss stört die Reaction nicht erheblich.

Von den zahlreichen hierbei empfohlenen Modificationen ist nur der Vorschlag von Rosenbach[1]) beachtenswerth: der Harn wird filtrirt und nach dem Filtriren die innere Seite des Filters mit Salpetersäure übergossen; es entstehen dann die Farben in der angegebenen Reihenfolge. Beim blossen Eintauchen von Filtrirpapier in den Harn verläuft die Reaction weit weniger intensiv. Giebt der Harn auf die eine oder andere Weise schön entwickelte Farben, so ist an der Anwesenheit von Gallenfarbstoff nicht zu zweifeln, jedoch nur dann; Grün- und Blaufärbung allein kann auch auf Indicangehalt beruhen, ist also nicht beweisend. Andererseits kommen unzweifelhaft gallenfarbstoffhaltige Urine vor, welche diese Reaction nicht geben.

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 5.

Zur Beseitigung dieser Unsicherheiten ist eine grosse Reihe von Verfahrungsarten vorgeschlagen, von denen erwähnt seien:

1) Man säuert den Harn mit einem Tropfen Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform. Bei Gegenwart von Gallenfarbstoff färbt sich dieses gelb; durch Schütteln des gelbgefärbten Chloroforms mit kohlensaurem Natron kann man den Gallenfarbstoff in die alkalische Lösung überführen und mit dieser die Reaction anstellen. Das Chloroform setzt sich indessen sehr schwer aus dem Harn ab.

Beim Verdunsten der Chloroformlösung bleibt Bilirubin in mikroskopischen Krystallen zurück; beim Ueberschichten der Chloroformlösung mit Salpetersäure oder beim Zusatz von Bromwasser tritt die Gmelin'sche Reaction ein. — Versetzt man den Chloroformauszug aus icterischem Harn mit ozonhaltigem Terpentinöl oder einer Spur wässriger Jod-Jodkaliumlösung, so färbt sich dieser grün; schüttelt man mit verdünnter Kalilauge, so geht das Biliverdin in die alkalische Lösung über. (Gerhardt).

Schüttelt man icterischen Harn mit Aether, so färbt sich dieser gelb; giesst man den Aether in ein Reagensglas und hält über dasselbe die Mündung einer mit starkem Bromwasser gefüllten Flasche, so färbt sich der Aether schnell blau. —

2) Besser ist es wohl, den Gallenfarbstoff in einen Niederschlag überzuführen; hierzu sind verschiedene Fällungsmittel empfohlen, am zweckmässigsten geht man nach Huppert[1]) auf die Bildung der Kalkverbindung aus, welche gleichzeitig zur Trennung von etwa vorhandenem Hämoglobin und Methämoglobin dient.

a) Der Harn wird mit Kalkmilch gefällt; von dem auf einem Faltenfilter gesammelten Niederschlag eine Portion von der Grösse einer halben Haselnuss noch feucht in ein Reagensglas gebracht, dieses zur Hälfte mit absolutem Alkohol gefällt, dann so viel verdünnte Schwefelsäure hinzugesetzt, dass die Flüssigkeit nach dem Umschütteln deutlich sauer reagirt. Man erwärmt, filtrirt von dem entfärbten Niederschlag ab und erhitzt das Filtrat zum Sieden; bei Gegenwart von Gallenfarbstoff färbt sich dasselbe dunkelgrün bis blau, im anderen Falle bleibt die Farbe unverändert gelb bis grüngelb. Es ist rathsam, den Kalkniederschlag einige Male zu waschen, da sonst bei sehr indicanreichen Harnen auch grünliche Färbungen ohne Gallenfarbstoffgehalt auftreten können.

b) Hoppe-Seyler empfiehlt, den Harn mit Kalkmilch zu fällen, Kohlensäure einzuleiten zur völligen Ausfällung des Kalks. Der Niederschlag wird, nachdem er einige Stunden mit der Flüssigkeit gestanden, abfiltrirt, in wenig Wasser vertheilt, und mit Chloroform und Essigsäure geschüttelt: Bilirubin färbt dann die Chloroformlösung gelb, Biliverdin die wässrige Lösung grün; beide Lösungen geben mit einer Spur rauchender Salpetersäure die Gmelin'sche Reaction.

Ich finde folgende Form der Huppert'schen Methode bequem und sicher. Man macht den Harn mit einigen Tropfen kohlensaurem Natron alkalisch und versetzt dann tropfenweise mit Chlorcalciumlösung, bis die über dem Niederschlag

[1]) Arch. d. Heilk. Bd. 8. S. 351 u. 446.

stehende Flüssigkeit nach dem Umschütteln keine merkliche Färbung mehr zeigt resp. keine andere, als die normale Harnfärbung. Den entstandenen gelatinösen Niederschlag filtrirt man ab, wäscht gut aus, bringt ihn in ein Reagensglas, übergiesst mit Alkohol und bringt den Niederschlag durch Salzsäurezusatz unter Umschütteln in Lösung. Kocht man die klare Lösung, so färbt sie sich bei Gegenwart von Gallenfarbstoff grün bis blau, bei Abwesenheit desselben bleibt sie ungefärbt, auf Salpetersäurezusatz wird die grüne Lösung blau, violet und roth.

3) Endlich verdient auch der Vorschlag von Lewin[1]) Beachtung, Harn, der keine deutliche Gallenfarbstoffreaction giebt, stark abzukühlen zur Ausscheidung von harnsauren Salzen, diese nach dem Sammeln auf einem Filter und Auswaschen in heissem Wasser zu lösen und mit dieser Lösung die Reaction anzustellen.

Auch für den Gallenfarbstoff ist das Vorkommen unter physiologischen Verhältnissen im Harn behauptet, jedoch, wenigstens für menschlichen Harn, nicht mit hinreichenden Gründen. Im Hundeharn findet man allerdings mitunter Gallenfarbstoff, namentlich im hohen Sommer ohne merkliche Störung der Gesundheit.

§ 50. Blutfarbstoff und Umwandlungsproducte desselben.

I. Hämoglobin und Oxyhämoglobin.

1. Vorkommen. Das Hämoglobin bildet den wichtigsten Bestandtheil der rothen Blutkörperchen und kommt ausser in diesen noch in den rothen Muskeln vor.

2. Darstellung. Am meisten geeignet zur Darstellung ist Hunde- und Pferdeblut, d. h. diese Blutarten enthalten die der Krystallisation hinderlichen Substanzen in geringster Menge.

Um aus Hundeblut krystallisirtes Hämoglobin darzustellen, genügt es, dasselbe mit soviel Aether zu versetzen, dass es lackfarben wird d. h. die Blutkörperchen sich lösen und dann einige Stunden in Eis zu setzen. Man findet dann die ganze Masse in einen Krystallbrei umgewandelt. War das Blut vorher auf 0° abgekühlt, so erfolgt die Krystallisation oft in wenigen Minuten. Man bringt den Brei zum Absaugen auf Thonplatten und krystallisirt mehrmals aus lauwarmem Wasser um. Die Wiederausscheidung aus der Lösung wird durch Alkoholzusatz befördert.

So einfach dieses Verfahren ist, hat es doch den Nachtheil, dass die Entfernung der grossen Mengen anhängenden Serumalbumins nur schwer gelingt. Besser ist es daher, statt von dem ganzen Blut von gereinigten und gewaschenen Blutkörperchen auszugehen. Zu dem Zweck vermischt man das defibrinirte Blut mit dem 10fachen Volum einer 2 bis 3pCtigen Kochsalzlösung, lässt die Blutkörperchen sich senken und wäscht sie mehrmals mit dem 10fachen Volum Kochsalzlösung, zuletzt mit schwächerer Lösung aus. Man bekommt auf diesem Wege nicht eigentlich Hämoglobin, sondern eine lockere Verbindung des Hämoglobin mit Sauerstoff „Oxyhämoglobin“. Doch ist auch das sauerstofffreie Hämoglobin, wie

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 81.

schon Kühne angegeben und Gscheidlen und Hüfner bestätigt haben, der Krystallisation fähig.

3. *Eigenschaften.* Das Oxyhämoglobin ist ziemlich leicht mit blutrother Farbe in Wasser löslich. Die Lösung absorbirt bei der spectroskopischen Untersuchung bestimmte Regionen des Spectrums besonders stark; bei passender Verdünnung (etwa 1 p. M. in 1 Ctm. dicker Schicht untersucht) zeigt das Spectrum zwei scharfe Absorptionsstreifen zwischen den Frauenhofer'schen Linien *D* und *E* im Gelb und Grün (siehe Fig. 18, No. 1). Der bei *D* liegende Streifen ist

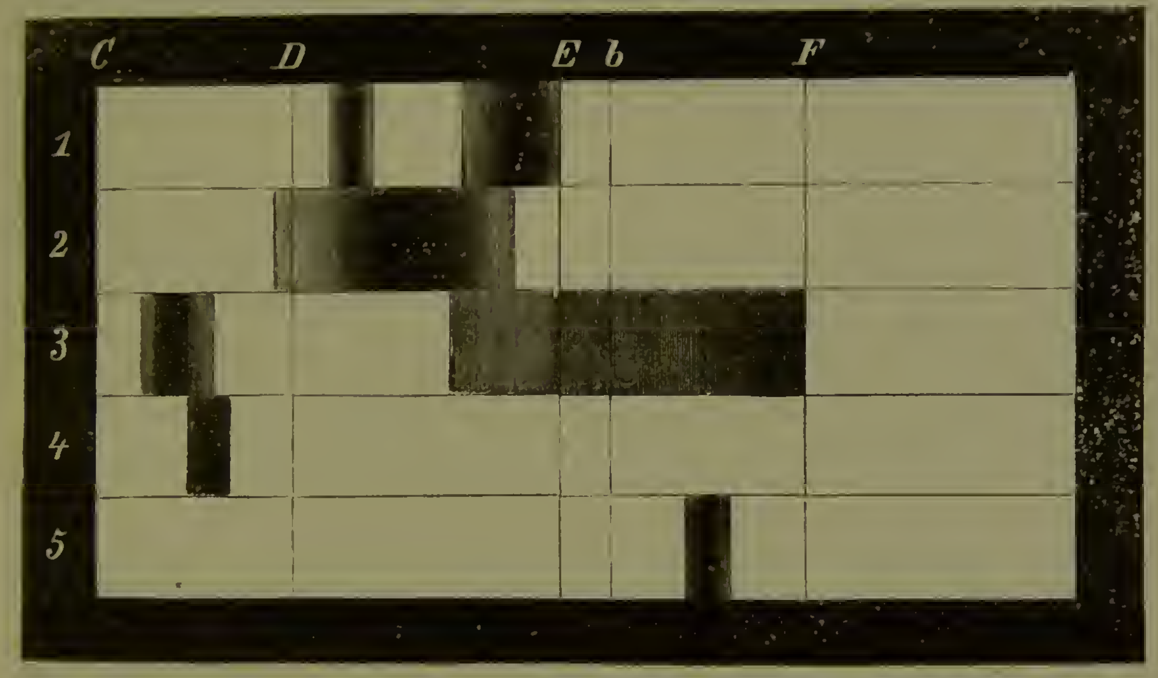


Fig. 18.
1 Oxyhämoglobin. 2 Reducirtes Hämoglobin. 3 Hämatin. 4 Methämoglobin. 5 Urobilin.

dunkler und schärfer begrenzt; auch bei Verdünnung bis auf 0,1 p. M. bleiben die Streifen noch sichtbar.

Versetzt man die Lösung mit einer reducirenden Substanz, z. B. mit einigen Tropfen Schwefelammonium oder mit einer schwachen alkalischen weinsäurehaltigen Lösung von Eisenoxydul (Stokes'sche Flüssigkeit), so verschwinden die beiden Streifen und es tritt statt ihrer ein breiter Streifen auf, welcher genau den Zwischenraum einnimmt, der vorher zwischen den beiden Streifen lag Fig. 18 No. 2. Das Oxyhämoglobin giebt dabei seinen Sauerstoff ab und geht in Hämoglobin über.

Erhitzt man eine wässerige Lösung von Hämoglobin zum Kochen, so zersetzt sich dasselbe in Eiweiss und Hämatin; die Lösung trübt sich zuerst und scheidet dann ein braunroth gefärbtes Gerinnsel aus, indem das gerinnende Eiweiss das Hämatin aufnimmt, das Filtrat ist vollkommen klar und farblos, frei von Eiweiss. Ausser dem Eiweiss und Hämatin liefert das Hämoglobin dabei nur sehr geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren. Dieselbe Zersetzung wie durch Kochen erleidet das Hämoglobin auch durch starke Säuren und ätzende Alkalien,

jedoch bleibt sowohl das Hämatin, wie der Eiweisskörper in Lösung. Bas. essigsaures Blei fällt Hämoglobin nicht. In faulendem Blut hält es sich unverändert.

2) Methämoglobin. Lässt man eine Hämoglobinlösung stehen, so nimmt sie, namentlich wenn die Lösung nicht zu dünn ist, einen bräunlichen Farbenton und saure Reaction an; sie ist jetzt fällbar durch Bleiessig und zeigt neben den Streifen des Hämoglobins noch einen Streifen im Roth des Spectrums zwischen *C* und *D*. Fig. 18 No. 4.

Reinem Methämoglobin als solchem kommt nach Hoppe-Seyler[1]) nur dieser Streifen im Roth zu, ausserdem nur noch verwaschene Streifen zwischen *D* u. *F*, die in der Lösung gleichzeitig vorhandenen Oxyhämoglobinstreifen bezieht Hoppe-Seyler auf beigemengtes Oxyhämoglobin. Jäderholm[2]) ist dagegen der Ansicht, dass sie dem Methämoglobin als solchem angehören, da es nicht gelingt, sie ganz zum Verschwinden zu bringen.

Normales Blut enthält kein Methämoglobin, dagegen findet sich dasselbe bei manchen Vergiftungen, namentlich mit Kali chloricum (Marchand) und kommt ausserdem mitunter in Cysten, besonders in Strumacysten vor. Die chemische Beziehung desselben zum Hämoglobin ist noch nicht völlig aufgeklärt, jedoch festgestellt, dass es beim Behandeln mit reducirenden Mitteln (Schwefelammon) in neutraler oder schwach alkalischer Lösung in Hämoglobin übergeht.

3) Hämatin. Zur Reindarstellung von Hämatin ist nur das salzsaure Hämatin — Hämin — geeignet. Man löst dasselbe in äusserst verdünnter reiner Kalilauge, fällt die filtrirte Lösung mit verdünnter Salzsäure, wäscht den entstandenen flockigen, braunen Niederschlag mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction und trocknet.

Das salzsaure Hämatin wird am einfachsten auf folgendem Wege erhalten. Zu 300 Cub.-Ctm. Eisessig, die sich in einem Kolben auf einem kochenden Wasserbade befinden, giesst man nach und nach 100 Cub.-Ctm. Blut unter Umschwenken: die Zersetzung des Hämoglobins erfolgt sofort und das Hämatin sowie die Eiweisskörper bleiben in Lösung. Ist alles Blut eingetragen, so giesst man die heisse Flüssigkeit in ein Becherglas und lässt bis zum nächsten Tage stehen. Man findet dann den Boden des Gefässes mit schwarzblauen, seidenglänzenden sehr kleinen Krystallen bedeckt, die durch Abgiessen, Waschen durch Decantiren, schliesslich auf dem Filter leicht zu erhalten sind. Man erhält so das salzsaure Hämatin von vornherein fast rein, allerdings nur in geringen Mengen.

Mikroskopisch zeigt das salzsaure Hämatin = Hämin, namentlich bei einem gewissen Modus der Darstellung sehr characteristische in die Länge gezogene rhombische Tafeln. Vgl. Fig. 19 S. 249.

Das Hämatin bildet ein dunkelbraunes, in Wasser, Alkohol, Aether unlösliches Pulver. Es löst sich in säurehaltigem Alkohol, sowie in Eisessig auf, ebenso in Alkalien, selbst in verdünnten. Die

---

[1]) Physiol. Chem. S. 392.

[2]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 16. S. 1.

Lösungen zeigen characteristische Absorptionsstreifen; der Streifen der sauren Lösung liegt im Roth, nahe bei *C*, eine zweite diffuse Verdunklung zeigt das Spectrum im ganzen Bereich von *E* bis *F*. Fig. 18 No. 3. Der Streifen der alkalischen Lösung liegt gleichfalls im Roth, jedoch mehr nach *D* hin; er ist übrigens zum Nachweis weit weniger geeignet, wie der der sauren Lösung, da er stärkere Concentration erfordert. Die alkalische Lösung des Hämatins ist dichroitisch; im durchfallenden Licht braun, im auffallenden olivengrün.



Fig. 19.
Salzsaures Hämatin. Häminkrystalle.

Die alkalischen Lösungen werden durch Kalk und Barytsalze gefällt, auch phosphorsaurer Kalk reisst Hämatin aus der Lösung mit. Beim Behandeln mit reducirenden Mitteln in neutraler oder schwach alkalischer Lösung geht es in Hämochromogen über. Das Hämatin ist eisenhaltig und zwar geht bei der Umwandlung des Hämoglobins in Hämatin der ganze Eisengehalt desselben in das Hämatin über; dasselbe hinterlässt beim Veraschen 12,6 pCt. Eisenoxyd. — Fast alle den Blutfarbstoff und seine Derivate betreffenden Thatsachen sind von Hoppe-Seyler festgestellt.

4. Nachweis des Blutfarbstoffs.

1) Die directe spectroskopische Untersuchung. Man nimmt dieselbe am besten in planparallelen Glasgefässen von 1 bis 2 Ctm. Weite vor. Bei einigermassen erheblichem Gehalt erkennt man die Streifen des Oxyhämoglobins, ganz gewöhnlich auch einen Streifen im Roth, der dem Methämoglobin angehört, doch ist dieser nicht immer wahrnehmbar. Nach Hoppe-Seyler enthält der Harn nie oder doch äusserst selten Oxyhämoglobin, sondern stets Methämoglobin, nur wenn der Harn schon in Zersetzung begriffen sei, werde das Methämoglobin zu Hämoglobin reducirt und aus diesem kann dann Oxyhämoglobin entstehen.

Pathologischer bluthaltiger Harn, wie ihn der Arzt zur Untersuchung bekommt, giebt indessen ganz gewöhnlich die Oxyhämoglobinstreifen, bald neben den Methämoglobinstreifen, bald ohne diese. Practisch ist die Unterscheidung nicht von Bedeutung und der Uebergang des Methämoglobin in Hämoglobin erleichtert jedenfalls die Auffindung des Blutfarbstoffs, da die Streifen des Oxyhämoglobin schärfer und noch bei grösserer Verdünnung erkennbar sind. Hämatin kommt nach Hoppe-Seyler im Harn nicht vor; vom Methämoglobin ist es leicht durch sein Verhalten zu reducirenden Mitteln zu unterscheiden. Findet man im filtrirten Harn keinen Blutfarbstoff, so versäume man nicht, unfiltrirten Harn direct spec-

troscopisch zu untersuchen. Nach Hoppe-Seyler enthalten methämoglobinhaltige Harne stets gleichzeitig Bilirubin.

Die allgemeine Anordnung bei der spectroskopischen Untersuchung zeigt die Fig. 20.

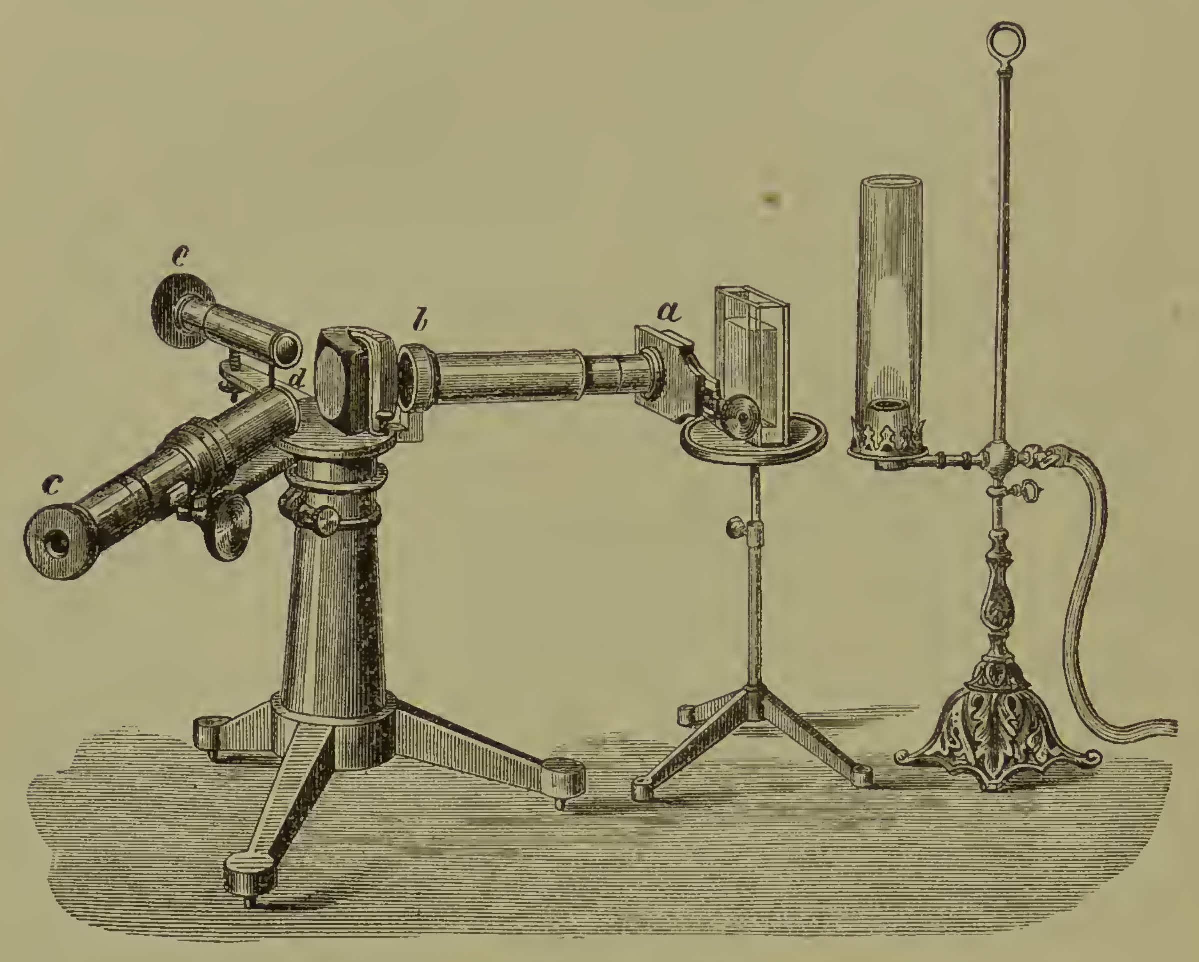


Fig. 20.

Zur Einstellung des Apparates entfernt man das Prisma, bringt das, für weite Entfernungen eingestellte, Fernrohr in die Richtung von *b a*, stellt den beleuchteten Spalt durch Verschiebung des Auszuges scharf ein und setzt das Prisma wieder an seine Stelle. Das Spectrum selbst stellt man mittelst des Fernrohrs *c d* ein. Die scharfe Einstellung der in *e* befindlichen photographirten Skala geschieht durch Hin- und Herschieben des Auszuges.

2) Gelingt der Nachweis nicht direct, so kann man den Harn mit Bleiessig fällen, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Derselbe wird abfiltrirt, in wenig Wasser vertheilt, mit kohlensaurem Natron zerlegt bis zur völligen Lösung des Farbstoffs, vom kohlensaurem Blei abfiltrirt, das Filtrat spectroskopisch untersucht (Hoppe-Seyler).

3) Die sonst gebräuchlichen Proben gehen auf die Bildung von Hämatin aus.

a) Die Heller'sche Probe. Der Harn wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und zum Sieden erhitzt; bei Gehalt von Blutfarbstoff ist der allmälig am Boden des Reagensglases sich ansammelnde Phosphatniederschlag durch Hämatin blutroth gefärbt.

Die Reaction steht an Feinheit der spectroscopischen Prüfung kaum nach. Gallenfarbstoffgehalt und starker Gehalt an Harnfarbstoff sind ohne Einfluss auf die Färbung des Niederschlages. Der Niederschlag kann ausserdem abfiltrirt und zur Anstellung der Häminprobe benutzt werden. Chrysophansäurehaltiger Harn nach dem Gebrauch von Rheum, Senna etc. giebt eine ähnliche Reaction.

b) Man erhitzt den Harn zum Kochen, sammelt den entstandenen Niederschlag auf einem Filter, wäscht aus und kocht ihn dann mit schwefelsäurehaltigem Alkohol aus; das hämatinhaltige Filtrat wird spectroskopisch untersucht, es zeigt den Streifen des Hämatins in saurer Lösung. Dampft man es vorsichtig mit einem Körnchen Kochsalz ein, so scheidet sich nach dem Erkalten häufig Haemin aus.

c) Struve[1]) empfiehlt zur Abscheidung des Blutfarbstoffs Tannin. Man macht den Harn mit Ammoniak oder Kalilauge alkalisch, fügt dann Tanninlösung und Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaction hinzu. Bei Gegenwart von Blutfarbstoff entsteht ein dunkelgefärbter Niederschlag, doch ist dieser für sich allein nicht beweisend, da auch normaler Harn einen geringen, eiweisshaltiger einen starken Niederschlag giebt. Der Niederschlag wird daher abfiltrirt, gewaschen, getrocknet und zur Darstellung von Häminkrystallen benutzt. Zu dem Zweck verreibt man ihn in der Achatreibschale mit einer Spur Kochsalz, (Struve schreibt Chlorammonium vor), übergiesst mit Eisessig und erhitzt zum Sieden; filtrirt in ein Uhrglas und lässt das Filtrat bei mässiger Wärme (nicht völlig kochendes Wasserbad) eintrocknen, untersucht den Rückstand mikroskopisch. Aus dem Niederschlag von 20 Cub.-Ctm. Harn, der mit 0,023 pCt. Blut versetzt war, erhielt Struve einen Niederschlag, der zu vielen Hämindarstellungen ausreichte.

d) Endlich ist noch das von Almén angegebene Verfahren zu erwähnen: Man mischt im Reagensglas gleiche Vol. Guajactinctur und Terpentinöl, schüttelt bis zur Emulsionsbildung und setzt nun den zu prüfenden Urin vorsichtig zu, sodass er zu Boden sinkt. Enthält der Urin Blut, so zeigt das ausfallende Harz mehr oder weniger intensiv blaue Färbung.

§ 51. Anderweitige abnorme Farbstoffe.

1) Urorubrohämatin und Urofuscohämatin hat Baumstark[2]) zwei Farbstoffe genannt, die er aus dem Harn eines an periodischer Milzanschwellung und Abscessen leidenden Kranken darstellen konnte. Der Harn zeichnete sich durch seine anfangs dunkelrothe, später mehr braunrothe Farbe aus, die zunächst Verdacht auf Blutfarbstoff rege machte. Zur Darstellung der Farbstoffe wurde der Harn der Dialyse unterworfen: durch die Membran ging eine gelblich gefärbte Flüssigkeit, während ein brauner Schlamm im Dialysator blieb. Dieser Schlamm löste sich leicht in Natronlauge. Auf Zusatz von Salzsäure zur Lösung fiel ein brauner Farbstoff in Flocken aus, während ein anderer mit rother Farbe in Lösung blieb. Der braune Farbstoff wurde abfiltrirt und das saure Filtrat wieder dialysirt: auch der rothe Farbstoff schied sich jetzt ab. Durch mehrmalige Wiederholung der Operationen liess sich eine vollständige Trennung herbeiführen.

---

[1]) Zeitschrf. f. analyt. Chem. Bd. 11. S. 29.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 9. S. 508.

1) Urorubrohämatin von der Zusammensetzung $C_{68}H_{94}N_8Fe_2O_{26}$; dieses wäre also ein Hämatin, in dem 8 H durch 4 O ersetzt sind + $16H_2O$. Frisch gefällt ist das Urorubrohämatin dunkelbraun, flockig; getrocknet eine blauschwarze Masse; es ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether, leicht löslich in Alkalien, durch Säuren daraus fällbar, auch in säurehaltigem Alkohol. Das Spectrum ist dem des eisenfreien Hämatin ähnlich, jedoch unzweifelhaft von demselben verschieden. Häminkrystalle liessen sich nicht daraus darstellen.

2) Urofuscohämatin $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$ ein Hämatin, in dem Fe_2 durch $2H_2$ ersetzt ist + $16H_2O$. Die Eigenschaften sind ähnlich, nur die Farbe verschieden. Bei der trockenen Destillation geben beide Farbstoffe, wie Hämatin ein stark pyrrholhaltiges Destillat.

3) Uroërythrin hat Heller einen Farbstoff genannt, der sich mitunter durch Chloroform aus den ziegelroth gefärbten Fiebersedimenten ausziehen lässt. Er wird durch Alkalien schmutzig-grün.

4) Melanin. Der von Kranken mit melanotischen Tumoren entleerte Harn ist öfters dunkel gefärbt und scheidet beim Stehen allmälig einen amorphen, schwarzen Farbstoff aus. Ganghofner und Pribram[1]) beobachteten, dass solcher Harn, an sich nicht auffallend dunkel, sich sofort schwärzte beim Zusatz wässeriger Lösung von Chromsäure resp. von chromsaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure; ähnlich wirkt auch Salpetersäure. In diesem Fall enthält der Harn also eine Substanz, welche bei der Oxydation Melanin liefert: Melanogen. Der Farbstoff ist sehr resistent gegen Lösungsmittel und zersetzende Reagentien, wird jedoch beim Kochen mit rauchender Salpetersäure zerstört.

5) Uroglaucin und Urorhodin sind alte Bezeichnungen für Indigoblau und Indigoroth.

§ 52. Leucin, Amidocapronsäure $C_6H_{13}NO_2 = \begin{matrix} C_5H_{10}NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$

Moleculargewicht 131.

1. Vorkommen. Das Leucin findet sich nach Radziejewski[2]) sehr verbreitet in vielen Geweben des Körpers, namentlich in den drüsigen Organen, auch unter Ausschluss der Fäulniss. Danach muss man es als normales Stoffwechselproduct der Gewebe betrachten, wenn auch die Mengen immer nur klein sind. Im Harn kommt es ausschliesslich unter pathologischen Verhältnissen vor.

2. Bildung und Darstellung. Das Leucin ist ein ganz constantes Zersetzungsproduct der Eiweisskörper und stickstoffhaltigen, gewebebildenden Substanzen, wie des leimgebenden Gewebes, der Hornsubstanz etc. Es entsteht aus diesen Substanzen unter der Einwirkung von Alkalien, Säuren, bei der Fäulniss und der Trypsinverdauung.

---

[1]) Prager Vierteljahrsschrift 1876. S. 77.

[2]) Virchow's Archiv. Bd. 36. S. 1.

Die Eiweisskörper liefern stets gleichzeitig Tyrosin: das Leucin ist daher auch in seinem Vorkommen in den Geweben sehr häufig von Tyrosin begleitet, nur das leimgebende Gewebe liefert kein Tyrosin. Zur Darstellung eignet sich die Trypsinverdauung, sowie die Synthese.

Digerirt man Fibrin mit Trypsinlösung unter Zusatz eines antiseptischen Mittels beispielsweise Thymol (1 Kilo Fibrin, 1 Rinderpancreas, 6 Liter Wasser, 4—6 Grm. Thymol; 6 Stunden bei 45°), so löst sich dasselbe unter Bildung von Leucin und Tyrosin. Kocht man die Flüssigkeit dann nach dem Ansäuern mit Essigsäure auf, filtrirt vom unveränderten Eiweiss ab und dampft ein, so scheidet sich Leucin und Tyrosin aus, die durch Behandeln mit Wasser, in dem Leucin sich weit leichter auflöst, als Tyrosin, leicht zu trennen sind.

Synthetisch erhält man isomeres Leucin durch Kochen von Valeraldehyd und Blausäure mit Salzsäure: es bildet sich dabei zuerst Valeronitril, welches unter Aufnahme von Wasser in Amidocapronsäure übergeht.

3. *Eigenschaften.* Das Leucin bildet in reinem Zustand weisse, glänzende, fettig anzufühlende Blättchen, die sich in 48,8 Th. kaltem, leichter in heissem Wasser lösen (Hüfner[1]), wenig in Alkohol, nicht in Aether. Verunreinigungen erhöhen die Löslichkeit bedeutend. Die mikroskopischen Formen sind nur bei unreinem Leucin, wie es indessen aus thierischen Flüssigkeiten stets erhalten wird, characteristisch. Es bildet dann sehr schwach lichtbrechende Kugeln und Knollen, häufig auf einander gehäuft, mit schwacher, selbst ganz fehlender, radiärer Streifung. — Bei vorsichtigem Erhitzen in einer beiderseits offenen Röhre sublimirt das Leucin in wolligen Massen, jedoch stets unter Zersetzung eines Theils und Entwicklung von Geruch nach Amylamin. Kocht man in Wasser suspendirtes Leucin mit Kupferoxydhydrat, so löst es sich zu einer intensiv blauen Flüssigkeit, welche die Verbindung des Leucins mit Kupfer enthält.



Fig. 21.
Leucin und Tyrosin.

4. Die *Erkennung* im Harn stützt sich hauptsächlich auf die mikroskopische Untersuchung. Der Harn wird zu dem Zweck eingedampft und mit Alkohol ausgezogen, der alkoholische Auszug verdunstet und nach 24 Stunden mikroskopisch untersucht[2]).

[1]) Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 1. S. 6.

[2]) Verwechselt werden könnten die Leucinkugeln höchstens mit harnsaurem Ammoniak, das mitunter ähnliche Formen annimmt, doch ist dasselbe viel dunkler contourirt und geht in den alkoholischen Auszug auch kaum über.

Zum weiteren Nachweis löst man den Abdampfungsrückstand in Wasser, fällt mit basisch essigsaurem Blei möglichst genau aus, entfernt aus dem Filtrat das überschüssige Blei mit Schwefelwasserstoff, filtrirt vom Schwefelblei ab, dampft wiederum ein und kocht den Rückstand mit starkem Alkohol aus, der das Leucin aufnimmt und beim Erkalten ausscheidet. Das so erhaltene Leucin ist dann hinreichend rein zur Anstellung des Sublimationsversuches.

§ 53. Tyrosin $C_9H_{11}NO_3 = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\ C_2H_3(NH_2)COOH.\end{matrix}\right.$

Moleculargewicht 181.

1. Vorkommen Das Tyrosin kommt nach den Untersuchungen von Radziejewski physiologisch in Geweben und Organen nicht vor, wohl aber bei verschiedenen pathologischen Zuständen in der Leber, im Eiter, im Sputum (Leyden). Im Harn ist es von Frerichs bei acuter Leberatrophie und einigen anderen Affectionen gefunden, von A. Fränkel[1]) auch bei Phosphorvergiftung.

2. Bildung und Darstellung. Das Tyrosin bildet sich bei der Zersetzung von Horn und Eiweiss durch Säuren, Alkalien etc. constant neben Leucin und wird am einfachsten durch Trypsinverdauung dargestellt. Das dabei erhaltene Tyrosin ist durch Lösen in verdünntem heissen Ammoniak etc. leicht zu reinigen.

3. Eigenschaften. Das Tyrosin erscheint meistens in zusammenhängenden, aus seidenglänzenden, verfilzten Nadeln bestehenden Massen von völlig weisser Farbe; bei spontaner Ausscheidung, wie in manchen Spirituspräparaten, namentlich des Darms, jedoch auch in harten weissen Kugeln. Mikroskopisch erscheint es in Form äusserst feiner, bald unregelmässig durcheinander gewirrter, bald büschelförmig geordneter Nadeln (siehe die Fig. 21 S. 253). Beim Erhitzen zersetzt es sich ohne Sublimation. Es ist unlöslich in Alkohol und Aether, fast unlöslich in kaltem Wasser, sehr schwer löslich in heissem. Sehr viel leichter löst es sich in Ammoniak und Alkalien, auch in kohlensauren. Das Tyrosin ist ausgezeichnet durch eine Reihe scharfer Reationen.

1) Setzt man zu der heissen wässrigen Lösung wenige Tropfen Millon'sche Quecksilberlösung und kocht einige Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit rosenroth bis tief dunkelroth; bei einiger Concentration scheidet sich ein dunkelrother Niederschlag aus („Hoffmann's Probe"). Ueberschuss von Quecksilberlösung ist zu vermeiden. Die Reaction beruht darauf, dass das Tyrosin ein Phenolderivat ist (O. Nasse); nach E. Baumann Amidohydroparacumarsäure.

2) Beim Auflösen von Tyrosin in concentrirter Schwefelsäure bildet sich Tyrosinschwefelsäure, die durch Violetfärbung

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 19.

bei Zusatz von Eisenchlorid characterisirt ist (Piria). Man stellt die Probe zweckmässig folgendermassen an:

Eine kleine Probe Tyrosin wird im Porzellanschälchen mit concentrirter Schwefelsäure übergossen und etwa $^1/_2$ Stunde auf stark kochendem Wasserbad erhitzt, dann mit Wasser stark verdünnt und mit kohlensaurem Baryt abgesättigt (am besten durch Verreiben in der Reibschale), filtrirt, bis auf wenige Cub.-Ctm. eingedampft, von dem nachträglich ausgeschiedenen kohlensauren Baryt abfiltrirt und mit einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung versetzt: Die Flüssigkeit färbt sich violet. Statt dessen kann man auch die mit Wasser verdünnte schwefelsaure Lösung mit Ammoniak alkalisiren und den Ueberschuss von Ammoniak durch Eindampfen auf dem Wasserbad entfernen.

3) Scherer empfiehlt folgende Reaction, welche auf der Bildung von Nitrotyrosin beruht: man dampft mit Salpetersäure auf einem Porzellandeckel zur Trockne: es entsteht ein intensiv gelber Fleck, der durch Natronlauge rothgelb wird.

3. Der Nachweis im Harn geschieht in der beim Leucin angegebenen Weise nach Fällung mit basisch essigsaurem Blei (Frerichs); nur selten ist der Gehalt so gross, dass schon nach dem Einengen der wässrigen Flüssigkeit Tyrosin ausfällt, wie Frerichs beobachtete; bei geringerem Gehalt bleibt es bei der Behandlung mit starkem Alkohol unlöslich zurück. Auch in Form eines Sedimentes ist Tyrosin beobachtet, sowohl pathologisch als auch nach dem Eingeben.

§ 54. Oxymandelsäure $C_8H_8O_4 = C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH(OH)-COOH}$.

Die Oxymandelsäure, die wie die Formel zeigt, in naher Beziehung zur Oxyphenylessigsäure und zum Tyrosin steht, ist, wie dieses von Schultzen und Riess in mehreren Fällen von acuter Leberatrophie gefunden; über ihr sonstiges Vorkommen ist nichts bekannt. Die Säure fand sich in dem Aetherauszug des mit Schwefelsäure angesäuerten Harns. Sie bildet farblose seidenglänzende Nadeln, schmilzt bei 162°, löst sich ziemlich schwer in kaltem Wasser, leicht in heissem, Alkohol und Aether, liefert bei der Destillation mit Kalk Phenol.

§ 55. Allantoin $C_4H_6N_4O_3$. Mol.-Gew. 158.

1. Vorkommen. Von Vauquelin im Fruchtwasser des Rindes gefunden, dann auch in der Allantoisflüssigkeit des Menschen, im Harn des Neugeborenen und saugender Kälber. Nach Gusserow und Hermann findet sich auch im normalen menschlichen Harn Allantoin in geringer Menge, mehr in dem Harn von Schwangeren. Im Hundeharn fand Verf. es mitunter in ansehnlichen Mengen, in anderen Fällen fehlte es[1]. Constant findet es sich bei Hunden nach Fütterung mit Harnsäure (E. Salkowski[2]), nach Frerichs und Städeler[3]) bei Hunden mit künstlichen Respirationsstörungen.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11. S. 500.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 9. S. 719.
[3]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1854. S. 393.

2. *Bildung und Darstellung.* Das Allantoin bildet sich so reichlich bei der Oxydation von Harnsäure, dass es sich auf diesem Wege vortheilhaft darstellen lässt.

Man benutzt zur Oxydation am zweckmässigsten übermangansaures Kali nach A. Claus[1]), das man in Lösung zu der in Wasser vertheilten Harnsäure allmälig zusetzt und zwar in dem Verhältniss von 1 Mol. Permanganat zu 3 Mol. Harnsäue unter Vermeidung von Erwärmung. Man filtrirt von ausgeschiedenem Mangansuperoxyd ab, sobald die Farbe des Permanganat verschwunden ist, übersättigt mit Essigsäure und lässt 24 Stunden zur Krystallisation stehen. — Aus der Allantoisflüssigkeit erhält man es durch einfaches Eindampfen. Die ausgeschiedenen Krystalle werden mit Wasser gewaschen und aus heissem Wasser unter Zusatz von Knochenkohle umkrystallisirt. Synthetisch ist es von Grimaux durch längeres Erhitzen eines Gemisches von Glyoxylsäure und Harnstoff erhalten.

3. Das Allantoin krystallisirt in glänzenden Prismen, löst sich sehr schwer in kaltem Wasser (160 Th.), viel leichter in heissem, nicht in absolutem Alkohol und Aether. Aus der heissen wässrigen Lösung scheidet es sich beim Erkalten sehr schnell aus. Beim Erhitzen bleibt es bis 200° anscheinend unverändert, schmilzt nicht; höher erhitzt, zersetzt es sich unter Bräunung. Die wässrige Lösung reagirt neutral. Sie wird durch salpetersaures Quecksilberoxyd wie Harnstoff gefällt.

Auch mit anderen Metallen bildet das Allantoin Verbindungen, so mit Silber eine Verbindung von der Formel $C_4H_5AgN_4O_3$. Man erhält dieselbe durch Fällen gesättigter Lösung von Allantoin mit schwach ammoniakalischer Silberlösung in weissen Flocken, die beim Stehen allmälig körnig-krystallinisch werden. Der über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknete Niederschlag enthält 40,38 pCt. Silber.

Durch concentrirte Alkalien wird das Allantoin unter Bildung von Oxalsäure, Kohlensäure, Essigsäure und Ammoniak zersetzt und zwar erfolgt die Zersetzung nach Claus nach der Formel.

$$3(C_4H_6N_4O_3) + 13H_2O = 12NH_3 + 6CO_2 + 2(C_2H_2O_4) + C_2H_4O_2.$$

4. *Bildung im Organismus.* Das Allantoin, das sich im Harn findet, ist wohl ohne Zwang als Oxydationsproduct der Harnsäure zu betrachten. Dementsprechend findet es sich bei Vermehrung des Harnsäurevorrathes im Organismus durch Zuführung von Harnsäure. Von der Idee ausgehend, dass das Allantoin ein unvollständiges Oxydationsproduct, eine Vorstufe des Harnstoffs sei, hat man dasselbe auch bei Respirationsstörungen im menschlichen Harn gesucht, jedoch ohne entscheidenden Erfolg.

Die entsprechenden Versuche von Frerichs und Städeler mit künstlicher Einschränkung der Athmung bei Hunden können jetzt nicht mehr als ganz entscheidend angesehen werden, da der Harn der betreffenden Thiere vor Anstellung des Versuches anscheinend nicht auf Allantoin untersucht ist. Ueber die pathologische Allantoinausscheidung fehlt es noch an eingehenden Untersuchungen.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 227.

5. *Nachweis im Harn.* Reactionen, mittelst deren man im Harn gelöstes Allantoin direct erkennen kann, sind nicht bekannt. man muss also zum Nachweis das Allantoin selbst darstellen. Man fällt hierzu den Harn mit basisch essigsaurem Blei aus, entbleit das Filtrat mit Schwefelwasserstoff, filtrirt vom Schwefelblei ab, dampft auf dem Wasserbad bis zum Syrup und lässt einige Tage stehen. Die nach dieser Zeit ausgeschiedenen Krystalle werden mit Wasser gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisirt, wobei mitausgeschiedene phosphorsaure Ammonmagnesia ungelöst zurückbleibt.

Im Hundeharn fand Verf. das Allantoin durch einfaches Eindampfen, ohne vorgängige Bleifällung. Meissner[1]) fällt den Harn mit Barytwasser aus, entfernt aus dem Filtrat den überschüssigen Baryt durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure unter Vermeidung eines Ueberschusses und fällt das alkalische Filtrat mit gesättigter Quecksilberchloridlösung, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Die jetzt sauer gewordene Mischung neutralisirt man mit Aetzkali und versetzt wieder mit Sublimatlösung. Die gesammelten Niederschläge werden in Wasser vertheilt und durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem eingedampftem Filtrat scheidet sich das Allantoin krystallinisch aus.

§ 56. Fett, Lecithin und Cholesterin.

Alle 3 Substanzen treten im menschlichen Harn hauptsächlich bei einer bestimmten Affection, der Chylurie, auf (nur der Hundeharn enthält häufig sehr kleine Mengen freies Fett, das beim Stehen sich an der Oberfläche sammelt und mikroskopisch nachweisbar wird): auch die Beimengung grösserer Mengen von Eiter kann alle drei Substanzen in den Harn überführen. Fettgehalt allein ist ausserdem bei verschiedenen pathologischen Zuständen beobachtet worden. Fetthaltiger Harn ist gleichmässig getrübt, hellt sich beim Erwärmen nicht merklich auf, wird klarer beim Schütteln mit Aether, jedoch oft nicht völlig klar, namentlich dann nicht, wenn er gleichzeitig Eiweiss enthält.

Zum Nachweis und Bestimmung von Fett, Lecithin und Cholesterin wendet man nach Hoppe-Seyler, Eggel[2]) und Brieger[3]) folgendes Verfahren an:

Eine grössere Menge Harn (5 Liter) wird zuerst in einzelnen Antheilen wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, dann mit Natronlauge alkalisch gemacht und wiederum mit Aether geschüttelt, die vereinigten ätherischen Auszüge werden abdestillirt, wiederum in wasserfreiem Aether gelöst, die Lösung in ein kleines tarirtes Kölbchen gegossen, abdestillirt. Kölbchen + Inhalt bei 100° getrocknet und als Aetherextract gewogen.

---

[1]) Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe. Bd. 31. S. 304.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 6. S. 421.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 407.

Zur Bestimmung der einzelnen Bestandtheile kocht man dann diesen Rückstand längere Zeit mit heissem Barytwasser: das Cholesterin bleibt dabei unangegriffen, das Fett wird dagegen in Barytseifen der Fettsäuren und Glycerin, das Lecithin in Barytseifen der Fettsäuren, glycerinphosphorsauren Baryt und Neurin $C_5H_{15}NO_2$ gespalten. Die Flüssigkeit wird alsdann filtrirt; der Niederschlag enthält die unlöslichen Barytseifen und das mit diesem ausfallende Cholesterin, das Filtrat Glycerin, glycerinphosphorsauren Baryt und Neurin. Die getrockneten Barytseifen werden mit Aether extrahirt, aus dem verdunsteten Aetherauszug krystallisirt nach mehrmaligem Aufnehmen in wasserfreiem Aether und absolutem Alkohol und freiwillige Verdunstung Cholesterin aus.

Das Cholesterin $C_{24}H_{44}O$ krystallisirt in grossen, sehr dünnen rhombischen Tafeln, welche mikroskopisch leicht erkennbar und characteristisch sind. Setzt man ein Körnchen Jod und einen Tropfen concentrirte Schwefelsäure hinzu, so färben sich die Tafeln violet bis tiefblau, indessen schlägt diese Reaction mitunter fehl. Zur weiteren Bestätigung dient besonders das Verhalten zu Schwefelsäure in der Chloroformlösung. Man stellt die Reaction zweckmässig in folgender Form[1]) an: eine kleine Probe des Cholesterins wird im Reagensglas in Chloroform gelöst, die gleiche Menge concentrirte Schwefelsäure zugesetzt und einige Minuten umgeschüttelt: das Chloroform färbt sich bei den geringsten Mengen Cholesterin citronengelb, bei irgend grösseren blutroth resp. purpurroth: giesst man die Chloroformlösung in eine Schale aus, so färbt sie sich unter Wasseranziehung schnell blau, dann grün, endlich gelb. Verdünnt man die Reactionsmischung mit Eisessig, so zeigt die violete Lösung eine deutliche grüne Fluorescenz. Auch die Schwefelsäure unter dem Chloroform fluorescirt grün.

Das Filtrat von den Barytseifen dient zum Nachweis von Neurin. Dasselbe wird zunächst durch Einleiten von Kohlensäure von dem überschüssigen Baryt befreit, das Filtrat zur Trockne gedampft und mit absolutem Alkohol ausgezogen, welcher Neurin löst, glycerinphosphorsauren Baryt zurücklässt. Die alkoholische Lösung wird mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt, wobei Neurinplatinchlorid ausfällt, das aus Wasser in sechsseitigen Tafeln krystallisirt. Zur Bestätigung des Neurinplatinchlorid dient die Menge des beim Glühen einer über Schwefelsäure getrockneten und abgewogenen Quantität des Salzes bleibenden Platins. Der Platingehalt beträgt 31,87 pCt. Ein Theil des in Alkohol unlöslichen Barytniederschlages wird mit saurem schwefelsaurem Kali im Reagensglas erhitzt: es entsteht Geruch nach Acrolein von dem im Salz gebunden enthaltenen Glycerin herrührend, ein anderer Theil mit starker Salpetersäure erwärmt, verdünnt: bei Zusatz von molybdänsaurem Ammon entsteht der für Phosphorsäure characteristische gelbe Niederschlag. In Ammoniak gelöst und mit Magnesiamischung versetzt, giebt derselbe phosphorsaure Ammonmagnesia.

Will man die Menge des Lecithins quantitativ bestimmen, so verbrennt man das Aetherextract aus einer abgemessenen Menge Harn mit Soda und Salpeter in der Platinschale, löst die Schmelze

[1]) E. Salkowski, Pflüger's Arch. Bd. 6. S. 207.

in Wasser, säuert mit Essigsäure an und titrirt mit Uranlösung (vgl. Bestimmung der Phosphorsäure S. 183); bei sehr geringen Mengen Phosphorsäure thut man besser, den Uran-Niederschlag auf dem Filter zu sammeln, auszuwaschen und zu glühen. Ein Fünftel des Gewichts desselben ist als Phosphorsäureanhydrid P_2O_5 in Rechnung zu stellen.

Statt dessen kann man auch die Schmelze in Wasser lösen, mit Salpetersäure ansäuern und mit molybdänsaurem Ammon fällen. Aus dem Niederschlag erhält man, wie oben angegeben, phosphorsaure Ammonmagnesia, die nach dem Auswaschen mit ammonhaltigem Wasser und Glühen pyrophosphorsaure Magnesia hinterlässt. Das Gewicht derselben mit 7,275 multiplicirt ergiebt das Lecithin. Zieht man die Summe von Cholesterin und Lecithin von dem Gewicht des Aetherextractrückstandes ab, so ergiebt sich die Menge des Fettes.

Will man nur das Cholesterin nachweisen, so kann man einfacher das Aetherextract mit alkoholischer Kalilauge verseifen und die wässrige Lösung mit Aether schütteln, der Cholesterin und nur etwas Seife aufnimmt. Handelt es sich nur um die quantitative Bestimmung von Fett, Cholesterin und Lecithin, so verseift man gleichfalls besser mit alkoholischer Kalilauge. Vgl. Hoppe-Seyler, Handb. d. Analyse. 4. Aufl. S. 374.

Die fetten Säuren aus den Barytseifen erhalten, zeigten in dem Fall von Brieger den Schmelzpunkt 31°.

§ 57. **Aceton** CH_3COCH_3. — **Alkohol** C_2H_5OH.

Beide Substanzen sind bisher nur im diabetischen Harn gefunden, Spuren von Alkohol scheinen jedoch sehr verbreitet in den Geweben und auch im Harn vorzukommen. Das Aceton ist zuerst von Petters beobachtet, von Ruppstein[1], Markownikoff[2], Hilger[3] und R. Fleischer[4]) bestätigt, der Alkohol ist von Ruppstein in diabetischem Harn gefunden, von den genannten Autoren bestätigt.

Das durch trockne Destillation von essigsaurem Kalk erhaltene und gereinigte Aceton ist eine wasserhelle, angenehm essigätherartig riechende, mit Wasser, Alkohol, Aether mischbare Flüssigkeit von 58° Siedepunkt. Als Reactionen auf Aceton sind namentlich folgende zu verwerthen.

1) Schüttelt man Aceton mit einem Ueberschuss concentrirter wässriger Lösung von saurem schwefligsaurem Natron, so scheidet sich eine Verbindung von Aceton und Natriumbisulfit in glänzenden Schuppen ab von der Formel

$$C_3H_6O + SO_3HNa.$$

2) Versetzt man Aceton mit etwas Kalilauge und concentrirter wässriger Jod-Jodkaliumlösung in geringem Ueberschuss, so scheidet sich nach einigem Stehen Jodoform als krystallinisches gelbes Pulver ab. Die Krystalle zeigen sich unter

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1874. S. 865.

[2]) Annal. d. Chem. Bd. 182. S. 362.

[3]) Annal. d. Chem. Bd. 195. S. 314.

[4]) Deutsch. med. Wochenschr. 1879. No. 18.

dem Mikroscop als sechsseitige Tafeln oder sternförmig. Mit Chromsäure oxydirt, liefert das Aceton Essigsäure und Ameisensäure.

Aethylakohol siedet bei 78,3°, zeigt das spec. Gewicht 0,8063 bei 0°. Bei Oxydation mit Platinschwamm, sowie mit Chromsäure liefert er Aldehyd und Essigsäure. Mit Jod und Kalilauge giebt er Jodoformreaction, wie das Aceton. Mit Chlorcalcium giebt der Alkohol eine krystallisirende Verbindung, welche erst bei hoher Temperatur den Alkohol abgiebt.

Nachweis von Aceton und Aethylalkohol.

Grössere Mengen Harn — 50 Liter — werden successive frisch destillirt, die Destillate vereinigt und nach Ansäuern mit Schwefelsäure wiederholt fractionirt, die leichter flüchtigen Antheile aufgefangen. Nach 4 bis 5maligem Fractioniren wird das Destillat mit geschmolzenem Chlorcalcium im Ueberschuss versetzt und auf dem Wasserbad destillirt, das Destillat mehrmals mit Chlorcalcium behandelt und wiederum destillirt. Zum Nachweis des Aceton in diesem Destillat dient der Siedepunkt, specifisches Gewicht, der Geruch und die Jodoformreaction. Die Chlorcalciumrückstände enthalten den Alkohol und geben ihn bei der Destillation auf freiem Feuer ab. Zur Constatirung des Alkohols dient die Jodoformreaction und die Bildung von Aldehyd und Essigsäure bei der Oxydation.

§ 58. Acetessigäther. Aethyldiacetsäure $C_6H_{10}O_3$.

Acetonhaltige diabetische Harne geben, wie Gerhardt zuerst bemerkt hat, sehr häufig eine Rothfärbung mit Eisenchlorid. Gerhardt bezog diese Reaction auf Gehalt an Aethyldiacetsäure, welche bei der Einwirkung von Alkalien sich in Aceton, Alkohol und Kohlensäure zersetzt. Der Acetessigäther ist also nach Gerhardt die Quelle des Acetons.

In Uebereinstimmung damit erhielt Ruppstein durch Ausschütteln des mit Essigsäure angesäuerten Harns mit Aether eine Flüssigkeit, welche die Eisenchloridreaction zeigte. Hilger und Fleischer kamen zu dem entgegengesetzten Resultat, während dem Harn zugesetzte Aethyldiacetsäure sich nach Fleischer leicht nachweisen lässt. Fleischer erhielt ausserdem auch aus diabetischem Harn, der keine Eisenchloridreaction gab, öfters Aceton und fand die Aethyldiacetsäure im Gemisch mit Harn durchaus nicht so zersetzlich, wie man annehmen musste, wenn sie die Quelle des Acetons wäre. Derselben Anschauung ist im Wesentlichen Markownikoff und theilweise auch Hilger. In neuester Zeit konnten Deichmüller und Tollens[1]) in zwei Fällen feststellen, dass es sich wahrscheinlich um die bisher im freien Zustand nicht bekannte Acetessigsäure $CH_3—CO—CH_2—COOH$ handelte. In einem der beiden Fälle wurden grosse Mengen Harn destillirt und daraus kein Alkohol, sondern nur Aceton erhalten, was die Annahme von Acetessigäther ausschliesst. Die rothfärbende Substanz ging nach dem Ansäuern in Aether über.

Ueber die Bedeutung dieser Substanzen siehe den zweiten Theil.

---

[1]) Annal. d. Chem. Bd. 209. S. 22 und 30.

§ 59. Baumstark's Körper $C_4H_8N_2O_3$.

Baumstark[1]) fand zuerst im Harn eines Hundes nach dem Eingeben von Benzoësäure, dann im icterischen, endlich in geringer Menge auch in normalem menschlichen Harn einen stickstoffhaltigen Körper von obiger Zusammensetzung. Derselbe erscheint in weissen der Hippursäure ähnlichen Krystallen, welche über 250° schmelzen, sich schwer in kaltem, ziemlich leicht in heissem Wasser lösen, nicht in absolutem Alkohol und Aether. Mit Säuren bildet die Substanz leicht lösliche Verbindungen. Beim Behandeln mit salpetriger Säure wird die Verbindung unter Bildung von Milchsäure zersetzt. Baumstark vermuthet in dem neuen Körper das Diamid der Fleischmilchsäure.

§ 60. Urocaninsäure $C_{12}H_{12}N_4O_4 + 4H_2O$

von Jaffe[2]) in dem Harn eines Hundes gefunden. Zur Darstellung wurde der alkoholische eingedampfte Auszug des Harns nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure und Aether geschüttelt: dabei schied sich in der wässrigen Flüssigkeit die Verbindung der Urocaninsäure mit Schwefelsäure krystallinisch aus. Die Substanz war in dem Harn des betreffenden Hundes constant und in grossen Mengen enthalten, wurde dagegen in dem Harn anderer Hunde, sowie in menschlichem Harn vergeblich gesucht. Bei 212 bis 213° schmilzt die Säure unter Gasentwicklung und spaltet sich dabei in Kohlensäure und eine neue Base Urocanin $C_{11}H_{10}N_4O$ von stark alkalischer Reaction, die mit Platinchlorid ein gut krystallisirendes Doppelsalz bildet $C_{11}H_{10}N_4O, 2HCl + PtCl_4$.

§ 61. Schwefelwasserstoff H_2S

ist mitunter, jedoch sehr selten im Harn gefunden worden. In einigen dieser Fälle waren gleichzeitig Symptome vorhanden, welche auf eine Intoxication mit Schwefelwasserstoff „Hydrothionämie“ vom Darm aus (Perforation des Darms, Bildung jauchiger Abscesse im Beckenbindegewebe) hindeuteten. Das Auftreten von Schwefelwasserstoff bleibt immer schwerverständlich, da derselbe im Blut schnell zersetzt wird, indessen ist eine directe Verbreitung durch Diffusion von Abscessen nach der nahegelegenen Blase nicht undenkbar. In anderen Fällen lag keine ersichtliche Quelle von Schwefelwasserstoff vor.

Schwefelwasserstoffhaltiger Harn zeigt den characteristischen Geruch des Gases. Zur Prüfung auf Schwefelwasserstoff bringt man den Harn in einen Kolben, schiebt in den Hals desselben einen Streifen Fliesspapier, mit basisch essigsaurem Blei getränkt und verschliesst den Kolben mit einem Kork. Bei Gegenwart von Schwefelwasserstoff bräunt resp. schwärzt sich der Papierstreifen unter Bildung von Schwefelblei.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 6. S. 883.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 7. S. 1669; Bd. 8. S. 811.

Capitel IV.

Unorganisirte Sedimente.

Einige im Harn der Regel nach gelöst enthaltene Substanzen können unter Umständen in fester Form suspendirt vorkommen; man bezeichnet diese Ausscheidungen als Sedimente.

Es wird an dieser Stelle nur die äussere Erscheinungsform besprochen werden, in Betreff der chemischen Eigenschaften der Substanz wird auf die früheren Abschnitte verwiesen, nur beim Cystin ist hiervon eine Ausnahme gemacht, weil dasselbe noch nicht besprochen und kaum ohne gleichzeitiges Sediment im Harn vorkommt.

Von diesen Sedimenten finden sich einzelne ganz vorwiegend in saurem Harn: harnsaure Salze, Harnsäure, Tyrosin, Cystin, andere ausschliesslich in alkalischem: harnsaures Ammoniak, phosphorsaurer Kalk, phosphorsaure Ammonmagnesia und phosphorsaure Magnesia, kohlensaurer Kalk. Oxalsaurer Kalk kommt vorwiegend in Harnen vor, deren Reaction sich der neutralen nähert.

1) Harnsaure Salze, Urate treten im Harn in Form eines äusserst feinen, mitunter auch flockigen Pulvers auf, welches den Harn gleichmässig trübt und sich beim Stehen allmälig absetzt. Mikroskopisch erscheint dasselbe in Form äusserst feiner Körnchen. Nur selten ist das Sediment ganz ungefärbt, in der Regel gelblich bis intensiv ziegelroth gefärbt (durch Uroerythin), daher „Ziegelmehlsediment" (Sedimentum lateritium).

Das Sediment findet sich am häufigsten in sauer reagirendem Fieberharn, aber auch in anderen concentrirten Harnen und scheidet sich aus jedem nicht zu dünnem menschlichen Harn bei Abkühlung auf 0° aus. Starker Gehalt an harnsauren Salzen, Concentration des Harns, saure Reaction und Abkühlung sind also die Bedingungen, welche die Ausscheidung dieses Sedimentes begünstigen. In dünnen Urinen kommt es kaum vor, dagegen schliesst neutrale Reaction die Abscheidung nicht aus. In der Regel bezeichnet man das Sediment als saures harnsaures Natron, doch kommt darin auch Kali und Ammoniak vor.

Die Erkennung dieses Sedimentes ist sehr einfach. Man erwärmt eine Probe des trüben Harns gelinde im Reagensglas. Wird er dabei

klar, so handelt es sich um harnsaure Salze. Ist der Harn eiweisshaltig, so muss man sich vor zu starkem Erhitzen hüten, da sonst Trübung durch coagulirtes Eiweiss eintritt. Zur Unterstützung dient die mikroskopische Untersuchung; setzt man unter dem Deckglas Salzsäure zu, so scheiden sich allmälig Harnsäurekrystalle aus. Auch durch Zusatz von Natronlauge und Säure klärt sich der Harn, in ersterem Falle scheiden sich allmälig Phosphate, in letzterem Harnsäure aus (vergl. S. 90).

2) Harnsäure erscheint in Form eines sandigen, nur sehr selten ungefärbten, fast stets röthlich gelb gefärbten Pulvers am Boden des Glases, sehr häufig zugleich mit harnsauren Salzen. Mikroskopisch bietet die spontan ausgeschiedene Harnsäure die allermannigfachsten Formen dar. Die Ausscheidung beweist nicht unbedingt hohen Gehalt an Harnsäure, doch kommt sie in harnsäurearmen Urinen kaum vor. Am häufigsten findet sich das Sediment in saurem Harn, doch schliesst neutrale, ja selbst alkalische Reaction die Ausscheidung desselben nicht nothwendig aus. Nach Voit und F. Hofmann[1]) entsteht die Ausscheidung sehr häufig durch eine Spaltung des im Harn enthaltenen sauren harnsauren Natron in freie Harnsäure und freies Alkali, welches letztere die saure Reaction abstumpft. Die Erkennung der Harnsäure sützt sich auf den äusseren Habitus der Krystalle, die mikroskopische Untersuchung und vor Allem die Murexidreaction (vergl. S. 89).

3) Harnsaures Ammoniak $C_5H_2(NH_4)_2N_4O_3$ kommt nur in alkalischen, gährenden Harnen, in sog. Stechapfelformen oder unregelmässigen keulenartigen Gebilden vor, sonst stets neben phosphorsaurer Ammonmagnesia. Ob alle diese Formen in der That harnsaures Ammon sind, steht dahin, wahrscheinlich bestehen diese Gebilde zum Theil aus harnsaurer Magnesia (vergl. S. 91).

4) Oxalsaurer Kalk $C_2CaO_4 + 2H_2O$ kommt vorwiegend in sehr schwach sauren, neutralen und schwach alkalisch reagirenden Harnen vor, äusserst selten in so grosser Menge, dass er als makroskopisch sichtbares, weisses Sediment erscheint; in der Regel nur durch die mikroskopische Untersuchung zu finden.

Der oxalsaure Kalk erscheint im Harn ausnahmslos in Form von Octaëdern, die von oben gesehen sogenannte Briefcouvertform darbieten. In Essigsäure löst sich der oxalsaure Kalk nicht auf, wohl aber in Salzsäure.

Zur Erkennung dient die mikroskopische Untersuchung und das Verhalten zu Essigsäure und Salzsäure (vgl. S. 116).

5) Phosphorsaurer Kalk $Ca_3(PO_4)_2$ findet sich in neutralen und alkalischen Harnen meistens in Form einer grünlich und röthlich schillernden, irisirenden Haut an der Oberfläche, aber auch in Körnchen-

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 7. S. 397.

form, namentlich in faulendem Harn. Mikroskopisch erscheint der phosphorsaure Kalk in Form unregelmässig begrenzter Plaques mit granulirter Oberfläche. Zur Erkennung dient die mikroskopische Untersuchung und das Verhalten zu Essigsäure unter dem Mikroskop, welche den phosphorsauren Kalk mit Leichtigkeit auflöst (vgl. S. 192). Aeusserst selten kommt im Harn eine andere Verbindung vor: $CaHPO_4$. Dieselbe erscheint in keilförmigen Krystallen, die in der Regel in mehrfacher Anzahl mit den Spitzen zusammenliegen; die Büschel sind mitunter zu Rosetten vereinigt.

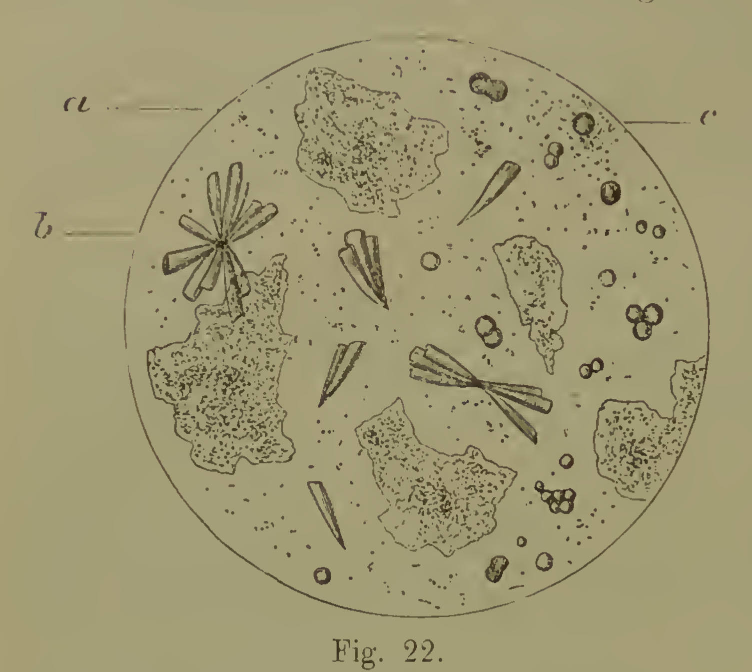


Fig. 22.
a Phosphorsaurer Kalk $Ca_3(PO_4)_2$. b Phosphorsaurer Kalk $CaHPO_4$. c Kohlensaurer Kalk $CaCO_3$.

6) Phosphorsaure Ammonmagnesia $MgNH_4PO_4 + 6H_2O$, sogenanntes Tripelphosphat, kommt ausschliesslich in alkalischen Harnen vor und zwar sowohl in durch fixes Alkali alkalischen, als auch in ammoniakalisch gährenden (vgl. S. 19). Dieselbe bildet in der Regel die sogenannten Sargdeckelformen, in schnell gährenden Harnen kommen aber sehr häufig auch unvollständig ausgebildete Formen von sehr eigenthümlichem Habitus vor. Das Tripelphosphat ist sehr leicht löslich in Essigsäure (vgl. Fig. 3 auf S. 3.

7) Phosphorsaure Magnesia, vermuthlich $Mg_3(PO_4)_2 + 22H_2O$, beobachteten Tollens und C. Stein[1]) in dem alkalisch reagirenden Harn eines Kranken mit Magendilatation in Form länglicher Tafeln mit schief aufgesetzter Endkante. Von dem vorigen Sediment unterscheidet es sich, wie Stein gefunden hat, durch sein Verhalten zu einer Lösung von käuflichem kohlensauren Ammoniak (1 : 5). Das Tripelphosphat bleibt dabei unverändert, die Krystalle des Magnesiumphosphats werden dagegen matt, schon nach einigen Minuten an den Rändern angefressen, die Oberfläche chagrinartig.

8) Kohlensaurer Kalk $CaCO_3$ tritt sehr selten im Harn auf in Form von Körnchen oder sogenannten Dumbbels, löst sich unter dem Mikroskop in Salzsäure (siehe die Fig. 22 auf dieser Seite) unter Entwicklung von Kohlensäure.

9) Schwefelsauren Kalk fand Fürbringer[2]) als volumi-

[1]) Annal. d. Chem. Bd. 187. S. 79.

[2]) Arch. f. klin. Med. Bd. 20. S. 521.

nöses weisses Sediment mikroskopischer Nadeln in einem sauren, concentrirten Harn.

10) Tyrosin $C_9H_{11}NO_3$ wurde von Frerichs und Städeler in Form eines grünlich-gelben Sedimentes im Harn eines Falles von gelber Leberatrophie gefunden. O. Schultzen und L. Riess bestätigten das Vorkommen. Der Nachweis ist durch die mikroskopische Untersuchung und die characteristische Reaction des Tyrosins leicht zu führen. Frerichs und Städeler lösten das Sediment in Ammoniak und erhielten das Tyrosin beim Verdunsten in gereinigtem Zustand (vergl. S. 254).

11) Cystin $C_3H_7NSO_2$. Mol. Gew. 121.

1. Vorkommen. Das Cystin, ein sehr schwefelreicher Körper (26,44 pCt. Schwefel), ist 1810 von Wollaston in einem Blasenstein entdeckt und als Cystic Oxyde beschrieben. Später ist es wiederholt als Concrement, häufiger noch als Sediment im Harn gefunden. Ausser in Form eines Sedimentes kommt es im Harn auch gelöst vor, doch anscheinend nur in Begleitung eines Sedimentes. Ueber die Verbreitung des Cystins im Körper ist wenig bekannt: bisher ist es nur in den Nieren gefunden (Cloëtta).

2. Darstellung. Aus Cystinblasensteinen erhält man dasselbe sehr einfach durch Digeriren des gepulverten Steins mit Ammoniak; das Cystin löst sich darin mit Leichtigkeit auf und bleibt beim Verdunsten der Lösung krystallinisch zurück.

3. Eigenschaften. Das Cystin krystallisirt in schönen regelmässigen, sechsseitigen Tafeln, ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether, leicht löslich in Alkalien, auch in Ammoniak, sowie in Säuren. Aus der alkalischen Lösung wird es durch Essigsäure, aus der sauren durch vorsichtiges Neutralisiren, am besten mit kohlensaurem Ammon, gefällt. Das Cystin zeigt einige characteristische Reactionen, die alle auf dem Gehalt an Schwefel und der leichten Abspaltbarkeit desselben in Form von Schwefelwasserstoff beruhen.

Kocht man es mit starker Kalilauge, so zerfällt es in Ammoniak, Schwefelwasserstoff und nach Baumann und Preusse in Pyrotraubensäure. Setzt man zu der alkalischen Lösung nach dem Kochen eine Spur Nitroprussidnatrium, so färbt sich die Lösung violet. Ist die Kalilauge vor dem Kochen mit einem Tropfen essigsaurem Blei versetzt, so färbt sich die Flüssigkeit beim Kochen schwarz unter Bildung von Schwefelblei. Erwärmt man einen Tropfen der Lösung von Cystin in Kalilauge in einem Silberschälchen, so entsteht ein schwarzer Fleck von Schwefelsilber. Beim Erhitzen auf dem Platinblech verbrennt das Cystin unter Entwicklung eines stechenden Geruches ohne zu schmelzen.

Die Constitution des Cystins wird nach den Untersuchungen von Baumann und Preusse[1]) durch die Formel:

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. S. 309.

$$CH_3-C\begin{cases}NH_2\\SH\\COOH\end{cases}$$

ausgedrückt.

4. *Nachweis und quantitative Bestimmung.* Tritt das Cystin als Sediment auf, so ist es an seiner characteristischen Form leicht kenntlich; zum weiteren Nachweis behandelt man dasselbe nach dem Auswaschen mit Wasser mit Ammoniak und lässt die Lösung langsam verdunsten. Die oben angegebenen Reactionen schützen vor jeder Verwechslung. — Im Harn gelöstes Cystin fällt bei Zusatz von Essigsäure aus. Zur annähernden Bestimmung der Menge desselben hat Löbisch[1]) folgenden Weg eingeschlagen:

500 Cub.-Ctm. Harn werden mit 20 Cub.-Ctm. 20 pCtiger Essigsäure versetzt und an einen kühlen Ort gestellt. Nach 24 Stunden hat sich ein Sediment abgesetzt, welches zum grössten Theil aus Cystin besteht, jedoch Harnsäure, oxalsauren Kalk, und in einigen Fällen saures harnsaures Natron beigemengt enthält. Dasselbe wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit verdünnter Essigsäure gewaschen, getrocknet und gewogen. Das gewogene Filter wird hierauf in einen Trichter gelegt, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure des Cystin gelöst und wieder gewogen. Die Differenz aus beiden Wägungen ergiebt das Cystin. Aus dem sauren Filtrat erhält man das Cystin durch Neutralisiren mit kohlensaurem Ammoniak.

---

[1]) Annal. d. Chem. Bd. 182. S. 231.

Capitel V.

Zufällige Harnbestandtheile.

Die Zahl der Substanzen, deren Uebergang in den Harn — in unverändertem oder verändertem Zustand — nachgewiesen, der sogenannten „heterogenen“ Substanzen, ist eine ganz ausserordentlich grosse. Es würde zu weit führen, alle Methoden des Nachweises resp. der Darstellung und die Eigenschaften sämmtlicher neu entstandenen Körper zu beschreiben; dieses soll nur für die Substanzen von hervorragendem wissenschaftlichen oder practischen Interesse geschehen, während bei allen anderen nur das Verhalten im Körper kurz angegeben werden soll.

Sehr selten sind übrigens, wie hier noch bemerkt sei, die nach dem Eingeben irgend einer Substanz im Harn gefundenen Umwandlungsproducte in solcher Menge daraus dargestellt, dass man bestimmt behaupten kann, es entstehe aus der eingeführten Substanz nur dieses Umwandlungsproduct und kein anderes.

I. Unorganische Substanzen.

a) Alkalien.

1. Die neutralen Alkalisalze erscheinen im Allgemeinen unverändert im Harn, wenn sie nicht Diarrhöen verursachen, so Chlorkalium, Jod- und Bromkalium, Kaliumchlorat, Kaliumnitrat. Von letzterem wird nach Röhman ein Theil zu Kaliumnitrit reducirt, ein anderer verschwindet.

2) Kohlensaure Alkalien stumpfen die saure Reaction des Harns ab resp. machen ihn bei grösseren Dosen alkalisch.

3) Kohlensaures Ammon erscheint als Harnstoff und ist ohne Einfluss auf die Reaction des Harns.

4) Chlorammonium wird grösstentheils unverändert ausgeschieden, nur bei Pflanzenfressern geht das Ammoniak desselben in Harnstoff über.

5) Lithiumsalze gehen unverändert über.

b. Alkalische Erden.

1) Magnesiumsalze gehen zum Theil in den Harn über,

2) Calcium-Baryum- und Strontiumsalze nur in geringen Mengen; die Hauptmenge wird durch den Darm ausgeschieden.

c. Salze der schweren Metalle. Die eigentlichen schweren Metalle wie Blei, Kupfer, Quecksilber, Eisen gehen nur in Spuren in den Harn über oder wenigstens in sehr kleinen Mengen. Nur Arsen ist auch nach Einführung kleiner Dosen nachweisbar. Das Eisen erscheint meistens in organisch gebundener Form, ausser bei sehr grossen Dosen; in diesem Fall ist es direct, ohne Veraschen, durch Essigsäure und Ferrocyankalium oder Schwefelammonium nachweisbar.

d. Die unorganischen Säuren erscheinen beim Pflanzenfresser als neutrale Alkalisalze (E. Salkowski), beim Menschen und Carnivoren als neutrale Ammonsalze (Schmiedeberg und Walter, Hallervorden); nur bei sehr grossen Dosen findet auch bei Carnivoren eine Entziehung von fixem Alkali statt (Gäthgens). Stets zeigt der Harn stark saure Reaction (vergl. S. 22). Die unterschwefligsauren Salze erscheinen zum Theil als solche, zum Theil als schwefelsaure Salze.

e. Schwefel in feinvertheilter Form als Schwefelmilch eingegeben, vermehrt die ausgeschiedene Schwefelsäure und den neutralen Schwefel des Harns (Regensburger[1]). Schwefelkalium wird zu Kaliumsulfat oxydirt.

II. Organische Verbindungen.

1) Alkohol wird grösstentheils vollständig oxydirt, nur Spuren gehen in den Harn über, nach Heubach und Binz[2]) 0,13 bis 3,10 Vol. pCt., mitunter aber auch nichts.

2) Chloroform. Nach länger dauernden Chloroformnarkosen zeigt der Harn stark reducirende Eigenschaften, die aber nicht auf der Gegenwart von Zucker, sondern nach Maréchal von Chloroform beruhen.

3) Chloral geht in Urochloralsäure $C_7H_{12}Cl_2O_6$ über (Musculus und Mering[3]). Dieselbe reducirt Kupferoxyd in alkalischer Lösung und ist linksdrehend. Külz[4]) fand die Formel der Urochloralsäure zu $C_8H_{13}Cl_3O_7$.

4) Die flüchtigen fetten Säuren der Reihe $C_nH_{2n}O_2$ werden zu Kohlensäure und Wasser oxydirt. Waren sie an Alkali gebunden,

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 12. S. 479.

[2]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 6. S. 279.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8. S. 662.

[4]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881. S. 367.

so erscheint dasselbe im Harn und macht ihn alkalisch, in dem Verhalten der freien Säuren und der Alkalisalze ist aber kein Unterschied.

5) Milchsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure werden oxydirt, jedoch entgehen kleine Mengen der Oxydation und treten in den Harn über, namentlich von Oxalsäure und Weinsäure (Buchheim und Piotrowski). Cyansaure Alkalien werden zu kohlensauren.

6) Glycerin geht nicht in den Harn über oder nur in sehr kleinen Mengen bei grossen Dosen (J. Munk, Tscherinoff).

7) Die Amidosäuren gehen zum Theil in Harnstoff über, so Glycocoll, Leucin, Asparaginsäure (Schultzen und Nencki, E. Salkowski, Knieriem), zum Theil bilden sie Uramidosäure, so das Taurin beim Menschen und Hund Uramidoisäthionsäure (E. Salkowski); beim Kaninchen bildet dasselbe unterschweflige Säure und Schwefelsäure. Sarkosin wandelt sich grösstentheils in Harnstoff um, der etwas Methylharnstoff enthält, ein kleiner Theil wird unverändert ausgeschieden, ein weiterer kleiner Antheil bildet wahrscheinlich Methylhydantoin (E. Salkowski, Schiffer).

8) Die Amide der Fettreihe werden unverändert ausgeschieden, Benzamid zum Theil unter Wasseraufnahme gespalten (L. v. Nencki).

9) Kreatin erscheint als solches oder als Kreatinin wieder (Voit, Meissner), ein kleiner Theil wird zersetzt unter Bildung von Methylamin resp. Methylharnstoff (Schiffer).

10) Die substituirten Ammoniake, Methylamin etc., gehen zum grössten Theil in Ammoniak über, dieses in Harnstoff (E. Salkowski); ein kleiner Theil bleibt unangegriffen und bildet substituirten Harnstoff.

11) Harnsäure wird zu Allantoin und Harnstoff oxydirt, die Bildung von Oxalsäure ist zweifelhaft.

12) Die schwefelhaltigen organischen Verbindungen der Fettreihe verhalten sich verschieden je nach der Bindung des Schwefels im Molecül.

Ist der Schwefel mit beiden Affinitäten an Sauerstoff gebunden, wie in den Aethersäuren (Aethylschwefelsäure, Amylschwefelsäure), so wird die Substanz unverändert ausgeschieden. Hängt der Schwefel dagegen mit einer Affinität an Kohlenstoff, so ist es für das Verhalten von Einfluss, ob der Kohlenstoffkern eine Hydroxylgruppe enthält oder nicht. Im erstern Fall wird die Verbindung leicht oxydirt, so das isäthionsaure Natron unter Bildung von Schwefelsäure, im letztern Fall nicht, so die Sulfäthylsäure und Disulfätholsäure (E. Salkowski).

13) Ferrocyankalium wird nicht verändert.

14) Die Alkaloide gehen zum grossen Theil in den Harn über, zum Theil aber werden sie wohl oxydirt.

15) Von den Farbstoffen fand Wöhler die von Krapp (Alizarin), Gummi-

gutt, Rhabarber (Chrysophansäure), Campechcholz (Hämatoxylin), Heidelbeeren und rothen Rüben im Harn wieder, Carmin, Lacmus, Chlorophyll, Alkannafarbstoff wurde nicht wiedergefunden. Auch Santonin geht in den Harn über, wie es scheint, in etwas veränderter Form.

16) Die riechenden Bestandtheile von Baldrianwurzel, (*Valeriana officinalis*), Knoblauch (*Allium sativum*), Saffran (*Crocus sativus*) und von Castoreum fand Wöhler im Harn wieder. Beim Gebrauch von Terpentinöl nimmt der Harn veilchenartigen Geruch an.

Ganz besonders mannigfaltig sind die Veränderungen, welche aromatische Substanzen erleiden, wenn man sie dem Körper zuführt. Auch hier kann von den Umsetzungen, die dabei stattfinden, nur eine kurze Uebersicht gegeben werden.

1) Uebergang ohne Veränderung ist im Ganzen selten, festgestellt u. A. von Phenolsulfosäure. Von manchen Substanzen wird ein Theil unverändert ausgeschieden, während ein anderer Veränderungen erleidet, so von Salicylsäure, Metaoxybenzoesäure, Paraoxybenzoesäure, Oxyphenylessigsäure und Parahydrocumarsäure.

2) Einfache Oxydation findet häufig statt.

Methybenzol (Toluol)	$C_6H_5—CH_3$,
Aethylbenzol	$C_6H_5—C_2H_5$
Propylbenzol	$C_6H_5—C_3H_7$,
Benzaldehyd	$C_6H_5—COH$,
Benzylalkohol	$C_6H_5—CH_2OH$,
Benzoeäther	$C_6H_5—COO—C_2H_5$,
Phenylpropionsäure	$C_6H_5—CH_2—CH_2—COOH$,
Zimmtsäure	$C_6H_5—CH = CH—COOH$,
Mandelsäure	$C_6H_5—CH(OH)—COOH$,
Acetophenon	$C_6H_5—CO—CH_3$

werden zu Benzoesäure $C_6H_5—COOH$ oxydirt, während Phenylessigsäure $C_6H_5—CH_2—COOH$ unangegriffen bleibt.

Xylol $C_6H_4—(CH_3)_2$ wird zu Toluylsäure $\begin{matrix} C_6H_4—CH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ oxydirt.

Dieses sind genau dieselben Oxydationen, wie sie die betreffenden Substanzen ausserhalb des Körpers erfahren, es kommen aber auch abweichende Oxydationen vor, so wird das

Camphercymol $C_6H_4\begin{matrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown C_3H_7\end{matrix}$ zu Cuminsäure $C_6H_4\begin{matrix}\diagup COOH \\ \diagdown C_3H_7\end{matrix}$ (Nencki), während es ausserhalb des Organismus Paratoluylsäure und Terephtalsäure liefert.

Das Mesitylen $C_6H_3(CH_3)$ wird zu Mesitylensäure $C_6H_3\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ COOH\end{matrix}$ (Nencki), während es ausserhalb des Körpers durch Chromsäure zerstört wird. Parakresol $C_6H_4\begin{matrix}CH_3 \\ OH\end{matrix}$ wird nach E. Baumann und

Preusse zu Paraoxybenzoesäure $C_6H_4\langle{}^{COOH}_{OH}$. In diesen Fällen erfolgt aber immer die Oxydation in der Seitenkette, während der aromatische Kern unangegriffen bleibt. In neuerer Zeit sind indessen auch zahlreiche Oxydationen im aromatischen Kern beobachtet worden. Naunyn und Schultzen [1]) haben zuerst die Oxydation eines Theiles des eingegebenen Benzol C_6H_6 zu Phenol C_6H_5-OH beobachtet, Steinauer die des Brombenzols zu Bromphenol, Baumann und Preusse dann weiterhin die theilweise Oxydation des Phenols zu Hydrochinon und Brenzcatechin, Preusse die des Orthokresols $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH_3}$ (1.2) zu Hydrotoluchinon $C_6H_3\langle{}^{OH}_{OH}{}_{CH_3}$, Baumann, Brieger und Tiemann die Oxydation des Indols zu Indoxyl u. s. w.

Derartige Oxydationen waren ausserhalb des Körpers bis vor Kurzem gänzlich unbekannt. Erst in neuerer Zeit zeigte Hoppe-Seyler, dass sie durch nascirenden Wasserstoff bei Gegenwart von Sauerstoff ausgeführt werden können, wobei der Wasserstoff Sauerstoffmolecüle spaltet, sie also in den activen Atomzustand überführt.

3) Reduction kommt bei aromatischen Körpern selten vor. Indigblau wird nach E. Baumann im Darmkanal von Kaninchen zu Indigweiss reducirt, welches als Indigweissschwefelsäure im Harn erscheint.

4) Spaltungen an rein aromatischen Körpern sind, abgesehen von solchen Substanzen, welche schon in Berührung mit Wasser zerfallen, wie die Säurechloride, wohl bisher nicht beobachtet, wo sie stattfinden, beschränken sie sich auf die Seitenkette. So spaltet sich nach E. Baumann Paraoxybenzoesäure in Phenol und Kohlensäure, die Protocatechusäure nach Preusse in Brenzcatechin und Kohlensäure, das Benzamid in Benzoesäure und Ammoniak (L. v. Nencki). Dahin gehört auch die Spaltung der Glucoside, wie des Salicins, das als Saligenin und Salicylsäure im Harn erscheint.

5) Die Verbindung mit Glycocoll. Eine grosse Zahl von aromatischen Säuren verbindet sich beim Durchgang durch den Körper unter Wasseraustritt mit Glycocoll. Dieser Vorgang ist von Wöhler 1824 an der Benzoesäure entdeckt. Ebenso wie die Benzoesäure verhalten sich die Chlor-, Brom-, Nitro- und Oxybenzoesäuren. Ebenso bildet die Toluylsäure: Tolursäure, die Anissäure: Anisursäure, die Cuminsäure: Cuminursäure, die Mesitylensäure: Mesitylenursäure. Auch solche Säuren, bei denen die Carboxylgruppe nicht direct mit dem Benzol zusammenhängt, bilden Glycocollverbindungen, so die Phenylessigsäure $C_6H_5CH_2.COOH$, Phenacetursäure, die Oxyphenylessigsäure Oxyphenacetursäure (E. und H. Salkowski). Ist aber die Seiten-

[1]) Reichert's Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867. S. 349.

kette zu lang, wie bei der Phenylpropionsäure und Phenylacrylsäure (Zimmtsäure), oder ist ihre Stabilität durch eine Hydroxylgruppe geschwächt, wie bei der Mandelsäure, die sich nur durch ein OH an Stelle von H in der Seitenkette von der Phenylessigsäure unterscheidet, so bilden sich keine directen Glycocollverbindungen, sondern sie werden zu Benzoesäure oxydirt. Dieses ist auch der Grund, warum das Acetophenon direct Benzoesäure bildet und nicht, wie Nencki erwartet hatte, Benzoylcarbonsäure C_6H_5—CO—COOH.

Die aromatischen Carbonsäuren, die neben der Carboxylgruppe mehrere Hydroxylgruppen enthalten, sowie die, welche mehrere Carboxylgruppen enthalten, bilden keine Verbindungen mit Glycocoll.

6) Die Aufnahme der Cyansäuregruppe. Amidobenzoesäure, wahrscheinlich überhaupt aromatische Amidosäuren, nehmen die Cyansäuregruppe auf, bilden Uramidosäure (E. Salkowski).

7) Die Bildung von Aetherschwefelsäuren. 1876 von E. Baumann am Phenol entdeckt. Alle aromatischen Substanzen, welche eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen im Benzolkern enthalten, sind der Bildung von Aetherschwefelsäure fähig und unterliegen derselben im Organismus in mehr oder minder grossem Umfang. Baumann und Herter haben die Aetherschwefelsäurebildung an einer grossen Zahl von Hydroxylderivaten constatirt. Es ist davon bereits beim Phenol die Rede gewesen.

8) Die Bildung von Glycuronsäuren. Nachdem bereits Musculus und Mering nach Gebrauch von Chloral im Harn eine Säure, die Urochloralsäure, gefunden, welche reducirt und links drehte, gelang es Jaffe[1]), aus dem Orthonitrotoluol eine Säure darzustellen, deren Spaltung über die Zusammensetzung dieser reducirenden Substanzen Licht verbreitete. Als der alkoholische, eingedampfte Auszug von Harn nach Fütterung mit Nitrotoluol mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether geschüttelt wurde, schied sich in der wässrigen Lösung die Verbindung einer neuen Säure mit Harnstoff krystallinisch aus. Dieselbe ist äusserst leicht löslich in Wasser, die Lösung zeigt starke linksseitige Polarisation und reducirt alkalische Kupferlösung in der Wärme, ist aber nicht gährungsfähig. Die aus der Verbindung dargestellte krystallinische Säure $C_{13}H_{15}NO_9$, „Uronitrotoluolsäure“, gab beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure Nitrobenzylalkohol. Unter der Annahme, dass die Spaltung unter Aufnahme von H_2O erfolgt, leitete Jaffe für das zweite Spaltungsproduct, das nur als sauer reagirender Syrup erhalten werden konnte, die Formel $C_6H_{10}O_7$ ab, welche die nahe Beziehung zum Zucker zeigt. Die Isolirung dieses Spaltungsproductes, „der Glycuronsäure“, gelang dann Schmiedeberg und Meyer[2]) aus dem Umwandlungsproduct des Campher im Organismus. Nach Fütterung mit diesem erhielten die genannten Autoren

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 47.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 422.

eine Säure, die Camphoglycuronsäure, welche durch Säuren unter Wasseraufnahme in Campherol und Glycuronsäure gespaltet wird.

Camphoglycuronsäure Campherol Glycuronsäure

$$C_{16}H_{24}O_8 + H_2O = C_{10}H_{16}O_2 + C_6H_{10}O_7$$

Die Glycuronsäure hält Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit in Lösung, reducirt es beim Kochen. Sie ist stark rechts drehend. Die Glycuronsäure ist ohne Zweifel ein Oxydationsproduct des Zuckers und hat wahrscheinlich die Formel $COOH.(CHOH)_4.COH$. Sie ist als solche oder in Verbindung mit anderen Substanzen wahrscheinlich an den reducirenden Eigenschaften des normalen Harns betheiligt. Die Bedeutung dieser Entdeckungen liegt hauptsächlich darin, dass sie uns zeigen, in welcher Weise der Zucker im Organismus oxydirt wird.

Aehnliche Verbindungen enthält der Harn auch nach Fütterung mit manchen anderen aromatischen Substanzen. So fand Kossel nach dem Eingeben von Phenetol eine Säure von der Zusammensetzung $C_{14}H_{18}O_9$, „Chinäthonsäure“, die gut krystallisirende Salze liefert, Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt und starke Linksdrehung zeigt. Das beim Behandeln mit Säure erhaltene nicht-aromatische Spaltungsproduct scheint mit der Glycuronsäure identisch zu sein. In neuester Zeit hat Schmiedeberg auch am Phenol Bildung von Glycuronsäure beobachtet (vgl. S. 142).

9) Die Bildung von Mercaptursäuren. Baumann und Preusse[1]) und gleichzeitig Jaffe[2]) fanden, dass der Harn von Hunden nach Fütterung mit Brombenzol links dreht und Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt. Bei Zusatz von Säuren verschwindet das Drehungsvermögen und es scheidet sich eine in Wasser sehr schwer lösliche, schwefelhaltige Säure von der Zusammensetzung $C_{11}H_{12}BrSNO_3$, die Bromphenylmercaptursäure aus. Sie wird nach Baumann und Preusse beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Aufnahme von Wasser in Essigsäure und Bromphenylcystin gespalten, ein Cystin, in dem 1 H durch Bromphenyl ersetzt. Die genannten Autoren geben dem Bromphenylcystin und der Bromphenylmercaptursäure folgende Formeln:

$$CH_3-C\begin{cases}NH_2\\COOH\\S(C_6H_4Br)\end{cases} \qquad CH_3-C\begin{cases}NH_2\\CO-CH_2-COOH\\S(C_6H_4Br).\end{cases}$$

Bromphenylcystin Bromphenylmercaptursäure

Sehr häufig verlaufen mehrere dieser Processe neben einander in den verschiedensten Combinationen, so

1) Oxydation und Bindung an Glycocoll bei allen Substanzen, die im Organismus zu Benzoesäure oxydirt werden.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 806.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. S. 1097.

2) Oxydation und Bildung von Aetherschwefelsäure bei allen Substanzen, die in den Benzolkern eine Hydroxylgruppe aufnehmen.

3) Oxydation und Bildung von Glycuronsäure, so beim Campher.

4) Oxydation und Spaltung des Oxydationsproductes bei der Bildung von Phenol aus Parakresol (E. Baumann).

5) Reduction und Aetherschwefelsäurebildung bei der Bildung der Indigweissschwefelsäure u. s. w.

Nimmt man dazu, dass bei der Oxydation sich verschiedene Oxydationsstufen bilden können, sowie ferner, dass vielfach ein Antheil des verfütterten Körpers sich nach der einen, der andere nach der anderen Richtung verändert (so bildet das Brombenzol nicht allein Bromphenylmercaptursäure, sondern auch Bromphenolschwefelsäure), so sieht man, wie gross die Complicationen bei der Untersuchung der Umwandlung aromatischer Substanzen im Thierkörper werden können, zugleich aber auch, welche Fülle neuer Thatsachen und Gesetzmässigkeiten von dem weiteren Studium des Verhaltens aromatischer Substanzen noch zu erwarten ist.

Nachweis heterogener Harnbestandtheile.

1) Jodkalium. Man versetzt den Harn mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure oder Chlorwasser und einigen Cub.-Ctm. Chloroform oder Schwefelkohlenstoff, schüttelt durch; bei Gegenwart von Jod färbt sich das Chloroform resp. der Schwefelkohlenstoff violet. Dasselbe Verfahren verwendet Struve zur quantitativen Bestimmung auf colorimetrischem Wege. Die erhaltene Schwefelkohlenstofflösung wird mit einer solchen von bekanntem Jodgehalt verglichen. Struve benutzt eine Lösung von 1 Grm. Jodkalium in 1000 Cub.-Ctm. Wasser, aus der das Jod durch rauchende Salpetersäure in Freiheit gesetzt wird.

Sehr kleine Mengen von Jod können sich dem Nachweis auf diesem Wege entziehen, da der Harn stets Jod bindet. Will man diesen Fehler vermeiden, so dampft man etwa 100 Cub.-Ctm. Harn ab und verkohlt bei mässiger Glühhitze. Der wässrige Auszug der Kohle dient zur Anstellung der Reaction.

Eine andere Methode der Bestimmung beruht auf der Bildung von unlöslichem Palladiumjodür bei Zusatz von Palladiumchlorür zu Jodkaliumlösung.

Verfahren von Hilger[1]). 1,308 Grm. bei 100° getrocknetes, reines, namentlich jodsäurefreies Jodkalium wird aufgelöst, zu 1 Liter verdünnt. 1 Cub.-Ctm. entspricht 1 Milligr. Jod. Diese Jodlösung dient zur Titerstellung der Palladiumlösung. Der Palladiumlösung giebt man eine solche Concentration, dass sie annähernd 0,45 Grm. Palladium im Liter enthält. Man löst zu dem Zweck 0,95 bis bis 1 Grm. Palladiumblech in Königswasser, (2 Th. Salzsäure, 1 Th. Salpetersäure),

---

1) Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 12. S. 342 und Bd. 13. S. 475.

verdampft die Lösung auf dem Wasserbad, setzt 50 Cub.-Ctm. Salzsäure hinzu und verdünnt zu 2,10 Liter.

Zur Titerstellung dieser Lösung bringt man 10 Cub.-Ctm. derselben in ein Kölbchen, das im Wasserbad erhitzt wird, setzt 10 Cub.-Ctm der Jodlösung hinzu, schüttelt gut durch, giesst von der klar gewordenen Flüssigkeit etwas in ein enges Reagensglas und setzt Jodkaliumlösung aus der Bürette zu; entsteht dadurch Bräunung, so giesst man die Probe zur Hauptflüssigkeit zurück und setzt noch weiter Jodkaliumlösung hinzu, bis der Endpunkt erreicht ist, d. h. die klar abgesetzte, resp. filtrirte Flüssigkeit mit Jodkaliumlösung keine Braunfärbung mehr giebt.

Wird die Probe durch Jodzusatz nicht gebräunt, so kann der Punkt genau getroffen sein; in diesem Fall rechnet man die Anzahl der vor der Probenahme zugesetzten Cub.-Ctm. Jodkaliumlösung; es kann aber auch Jod im Ueberschuss darin sein: die Flüssigkeit wird dann durch Palladiumlösung braun gefärbt werden; in diesem Fall wiederholt man die Bestimmung mit einer neuen Portion. Die Palladiumlösung wird alsdann nach dem ermittelten Titer entsprechend verdünnt, sodass 1 Cub.-Ctm. genau 1 Cub.-Ctm. Jodkaliumlösung entspricht. Angenommen, man habe zur Ausfällung von 10 Cub.-Ctm. Palladiumlösung 10,8 Cub.-Ctm. Jodkaliumlösung gebraucht, so muss man zu je 10 Cub.-Ctm. der Palladiumlösung 0,8 Cub.-Ctm., also zu 1 Liter 80 Cub.-Ctm. Wasser hinzusetzen, um derselben die richtige Concentration zu geben.

Die Ausführung der Bestimmung im Harn nach Hilger entspricht genau der Titerstellung. 10 bis 20 Cub.-Ctm Palladiumlösung werden im Kolben erwärmt, der auf das doppelte Volumen verdünnte und mit Salzsäure stark angesäuerte Harn aus der Bürette zugesetzt, bis eine nach dem Absetzen des Palladiumjodür abgegossene Probe bei weiterem Zusatz von Harn ihre Farbe nicht mehr ändert. Bevor man Harn zum Zweck der Probeanstellung aus der Bürette zutropfen lässt, liest man den Stand der Flüssigkeit ab und zieht diese Zahl bei der Berechnung in Anwendung, wenn ein Harnzusatz keine weitere Bräunung zur Folge hatte. Im anderen Fall wird die Probe zurückgegossen und der zugesetzte Harn natürlich mitgerechnet.

Beispiel. 1250 Cub.-Ctm. Harn p. d. 10 Cub.-Ctm. Palladiumlösung brauchen zur Ausfällung 11,8 Cub.-Ctm. des auf das 2fache Volumen verdünnten Harns. 5,9 Cub.-Ctm. Harn enthalten also 0,01 Grm. Jod, 100 Cub.-Ctm. 0,1695 Grm., die Tagesquantität 2,1187 Grm. Ist der Harn reicher an Jodkalium, so verdünnt man ihn stärker oder nimmt eine grössere Menge Palladiumlösung.

2) Bromkalium. Der Nachweis von Brom ist nur bei grossem Gehalt des Harns direct durch Zusatz von Chlorwasser und Schwefelkohlenstoff resp. Chloroform zu führen. Dasselbe färbt sich beim Umschütteln gelb. Kleine Mengen können so dem Nachweis entgehen, da der Harn die Eigenschaft hat, Brom zu binden. Zweckmässiger ist daher, die Bromwasserstoffsäure vorher an Silber zu binden.

50 bis 100 Cub.-Ctm. Harn erhitzt man im Kolben auf dem Wasserbad, säuert mit reiner Salpetersäure an und fällt mit einer Lösung von Silbernitrat vollständig aus, schüttelt kräftig durch, bis der Niederschlag sich gut zusammenballt und die Flüssigkeit sich vollständig klärt, filtrirt durch ein Faltenfilter und

wäscht mit heissem Wasser aus, trocknet dann Filter und Niederschlag bei 100°. Den getrockneten Niederschlag verreibt man mit dem 3 bis 4 fachen Volumen eines Gemisches gleicher Theile Salpeter und kohlensaures Natron, schmilzt die Mischung, löst die Schmelze in Wasser, filtrirt von dem ausgeschiedenen metallischen Silber ab und benutzt das Filtrat nach dem Neutralisiren mit Salpetersäure zur Reaction.

Statt dessen kann man den Harn auch direct nach dem Zusatz von kohlensaurem Natron eindampfen und veraschen. Dieses Verfahren ist nur dann nicht zulässig, wenn die Möglichkeit vorliegt, dass der Harn chlor- oder bromhaltige organische Substanzen enthält.

3) Bromhaltige, organische Substanz. 50 Cub.-Ctm. Harn werden in der beschriebenen Weise mit Silberlösung ausgefällt, das Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom Silberüberschuss befreit, vom Schwefelsilber abfiltrirt, das Filtrat mit etwa 3 Grm. trockenem kohlensauren Natron und 5 Grm. Salpeter eingedampft, getrocknet, geschmolzen. In der wässrigen Lösung der Schmelze ist das Brom in der gewöhnlichen Weise nachweisbar.

Dieselbe Methode kann auch zur quantitativen Bestimmung dienen. Die Lösung der Schmelze wird nach dem Ansäuern mit Salpetersäure mit Silberlösung im Ueberschuss versetzt, das ausgefällte Bromsilber auf einem gewogenen Filter gesammelt und nach gutem Auswaschen bei 100° getrocknet, gewogen. 47 Th. Bromsilber entsprechen 20 Th. Brom. In derselben Weise kann man auch das Chlor chlorhaltiger organischer Substanzen bestimmen (143,5 Th. Chlorsilber = 35,5 Chlor), von denen im normalen Harn nur Spuren enthalten sind (Steinauer).

4) Chlorsäure. Man färbt den Harn durch Zusatz einiger Tropfen Indigolösung, säuert mit Schwefelsäure an und fügt dann etwas schwefligsaures Alkali hinzu; bei Gegenwart von Chlorsäure entfärbt sich der Harn durch das freiwerdende Chlor oder unterchlorige Säure.

5) Lithion. 100 Cub.-Ctm. Harn werden eingedampft und in der Platinschale verkohlt, mit Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure ausgezogen, der Auszug eingedampft, mit starkem Alkohol aufgenommen, der Auszug verdunstet und auf Flammenfärbung und Spectralreaction geprüft. Lithion färbt die Flamme purpurroth und giebt eine carminrothe Linie bei *B*, eine zweite schwache zwischen *C* und *D*.

6) Arsen und andere Metalle. Eine möglichst grosse Menge Harn wird auf etwa 1/8 des Volumens eingedampft, ungefähr die gleiche Menge reine arsenfreie Salzsäure hinzugesetzt, auf dem Wasserbad erwärmt, und chlorsaures Kali in einzelnen Antheilen von einigen Grammen eingetragen, bis die Flüssigkeit hellgelb geworden, das freie Chlor durch Eindampfen möglichst entfernt, dann stark mit Wasser verdünnt und mehrere Stunden hindurch Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag von Schwefelarsen wird auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen, getrocknet, sammt dem Filter in einem Porzellanschälchen mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure übergossen, auf dem Wasserbad erwärmt, dann concentrirte Schwefelsäure zugesetzt und erwärmt, bis jeder Geruch nach Salpetersäure verschwunden. Die so erhaltene, mit Wasser verdünnte Flüssigkeit wird im Marsh'schen Apparat geprüft.

Statt dessen kann man auch die salpetersaure Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne dampfen, mit in Wasser suspendirtem kohlensauren Baryt erwärmen, filtriren, das Filtrat mit einem Tropfen Silberlösung versetzen: röthlicher Niederschlag (arsensaures Silber) beweist Arsen.

Oder man fällt aus der schwefelsauren Lösung auf's Neue Schwefelarsen durch Einleiten von Schwefelwasserstoff, reinigt dasselbe durch Auflösen in kohlensaurem Ammon und Fällen mit Salzsäure und reducirt es im Gemisch mit Cyankalium im Kohlensäurestrom nach Fresenius und Babo.

Auch zum Nachweis aller anderen Metalle wird zweckmässig der Harn vorher mit Salzsäure und Kaliumchlorat behandelt, im Uebrigen dann nach dem gewöhnlichen Gang der Analyse verfahren, nur Quecksilber kann man ohne diese umständliche Behandlung direct nachweisen [1]).

7) Quecksilber. Für den Nachweis des Quecksilbers ist eine grosse Anzahl von Methoden beschrieben, von denen zwei besonders in Gebrauch sind:

1) Methode von E Ludwig [2]). 500 Cub.-Ctm. Harn werden mit 1 bis 2 Cub.-Ctm. Salzsäure angesäuert, im Becherglas auf dem Wasserbad auf 50 bis 60° erwärmt und unter Umrühren etwa 3 Grm. Zinkstaub oder fein vertheiltes Kupfer (durch Ausfällen von heisser Kupfersulfatlösung mit metallischem Zink oder Reduction von pulverförmigem Kupferoxyd durch Wasserstoff in der Glühhitze erhalten) eingetragen. Das Umrühren wird etwa eine halbe Minute fortgesetzt, dann die Flüssigkeit zum Absetzen des Metalls der Ruhe überlassen. Die Flüssigkeit wird möglichst vollständig abgegossen, das Metallpulver auf ein Filter gebracht und mit heissem Wasser gut ausgewaschen. Das Filter mit dem Niederschlag breitet man alsdann auf eine Filtrirpapierunterlage (oder Thonplatte) aus, zur Entfernung des überschüssigen Wassers, und trocknet dann in einer flachen Schale bei etwa 60°.

Zur Isolirung des auf dem Metallpulver haftenden Quecksilbers verfährt man nach E. Ludwig folgendermassen:

Das getrocknete Metallpulver bringt man in eine unten geschlossene, schwer schmelzbare Glasröhre von etwa 8 bis 10 Millim. innerem Durchmesser und etwa 25 Ctm. Länge, schiebt darauf einen Asbestpfropfen. Auf diesen folgt eine 5 bis 6 Ctm. lange Schicht von körnigem Kupferoxyd *b*, wieder ein Asbestpfropfen, dann eine gleichfalls 6 Ctm. lange Schicht von vorher stark erhitztem Zinkstaub, der vor dem Zutritt der Luft geschützt, aufbewahrt ist, *c* und ein Asbestpfropfen. Ist die Röhre in dieser Weise gefüllt, so zieht man sie einige Millimeter hinter dem letzten Asbestpropf zu einer Capillare von 1 bis 1,5 Millim. innerem Durchmesser aus. Die einzelnen Abschnitte

Fig. 23.

[1]) Vgl. V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6. S. 1.

[2]) Oesterr. med. Jahrb. 1880.

der Röhre dürfen nicht zu stark gefüllt sein; durch Aufklopfen der Röhre stellt man einen Canal für den Durchgang der Gase her.

Nunmehr erhitzt man *b* bis zum Dunkelrothglühen, auch *c* und *d* stark, jedoch nicht bis zum Schmelzen des Zinks, dann *a* gelinde, allmälig stärker, jedoch nicht bis zum Glühen. Das Quecksilber verflüchtigt sich dabei und gelangt in die Capillare *e*. Durch das Kupferoxyd werden die aus dem Metallpulver in kleinen Mengen entwickelten empyreumatischen Destillationsproducte verbrannt, das dabei gebildete Wasser vom Zink zersetzt. Ist *a* 10 bis 15 Minuten lang erhitzt, so sprengt man die Röhre bei *d* ab, indem man einen Tropfen Wasser darauf fallen lässt, bringt in den Anfang der Capillare bei *d* einige Körnchen Jod, verbindet das Ende *f* der Röhre mit einem Aspirator (siehe die Stickstoffbestimmung nach Seegen S. 59) und lässt einen langsamen Luftstrom durch die Röhre streichen. Derselbe nimmt den vom Jod entwickelten Dampf mit und verwandelt das metallische Quecksilber in Quecksilberjodid, welches als rother (mitunter anfangs citronengelber) Beschlag in der Capillare erscheint. Durch vorsichtiges Erhitzen der Capillare von *d* her nach *f* zu mit einer kleinen Flamme lässt sich das Quecksilberjodid vereinigen und deutlicher sichtbar machen; es bildet dann einen rothgefärbten Ring.

2) Methode von Fürbringer[1]). 500 bis 1000 Cub.-Ctm. Harn werden auf 60 bis 80° C. erwärmt und angesäuert und 5 bis 10 Minuten mit 1/4 bis 1/2 Grm. möglichst aufgefaserter Messingwolle digerirt, dann der Harn abgegossen, die Messingwolle mit heissem Wasser, schliesslich mit Alkohol und Aether gewaschen und zwischen Fliesspapier abgetrocknet. Nun bringt man die Messingwolle in eine 6 bis 8 Millim. weite, auf einer Seite capillar ausgezogene Röhre, zieht auch die andere Seite capillar aus. Beim Erhitzen der Messingwolle bilden sich in beiden Capillaren Quecksilberringe, die durch Verdampfen eines in die Röhre gebrachten Körnchen Jod deutlich sichtbar gemacht werden.

8) Chloroform. Man saugt oder drückt durch den gelinde erwärmten Harn einen Luftstrom, der genöthigt ist, eine rothglühende, mit Porzellanscherben gefüllte Porzellanröhre und einen Will-Varrentrapp'schen Apparat oder Liebig'schen Kaliapparat zu passiren, welcher mit Salpetersäure angesäuerte Silberlösung enthält. Das Chloroform wird durch die Rothglühhitze zersetzt und die freiwerdende Salzsäure giebt sich durch Trübung der Silberlösung zu erkennen.

9) Salicylsäure. Bei irgend grösserem Gehalt von Salicylsäure färbt sich der Harn direct mit Eisenchlorid blauviolet; gelingt diese Reaction nicht, so schüttelt man etwa 30 Cub.-Ctm. Harn nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure mit dem gleichen Volumen Aether, giesst den Aether ab und versetzt ihn mit Eisenchlorid. Auch bei sehr geringem Salicylsäuregehalt tritt Blaufärbung ein.

10) Gallussäure. Tannin geht im Körper in Gallussäure über. Der Harn wird mit Eisenchlorid blauschwarz, mit Kalilauge versetzt, färbt er sich allmälig dunkelbraun unter Aufnahme von Sauerstoff.

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 23.

11) Rosanilin. Nach dem Gebrauch von salzsaurem Rosanilin, Fuchsin zeigt sich der Harn röthlich gefärbt, indem ein Theil des Rosanilins im Harn ausgeschieden wird. Der genauere Nachweis geschieht zweckmässig auf folgendem Wege: man macht den Harn mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Aether; der ätherische Auszug wird in eine Schale gegossen, einige Fäden weisse Wolle hineingelegt und der Aether der freiwilligen Verdunstung überlassen. Bei Fuchsingehalt färbt sich die Wolle roth.

Ist man genöthigt, eine grössere Quantität Harn zum Nachweis zu nehmen, so destillirt man natürlich den ätherischen Auszug und überlässt ihn erst zu Ende der freiwilligen Verdunstung. Es empfiehlt sich auch, dem verdunstenden Aether ein Tröpfchen Essigsäure zuzusetzen.

12. Chrysophansäure geht beim Einnehmen von Rhabarber und Sennesblätterauszug in den Harn über. Der frisch entleerte Harn zeigt in der Regel keine abweichende Farbe, mitunter ist er stärker, bräunlich-gelb gefärbt. Auf Zusatz von Natronhydrat wird er purpurroth, der Reaction der Chrysophansäure entsprechend; die Färbung hält sich längere Zeit unverändert.

13. Santoninfarbstoff. Nach Gebrauch von Santonin zeigt der Harn häufig eine grünlich gelbe Farbe und wird, jedoch nur vorübergehend, durch Alkali roth gefärbt.

Die Unterscheidung von Chrysophansäure und Santoninfarbstoff, sowie die Erkennung beider neben einander, gelingt nach I. Munk[1]) durch folgende Reactionen:

1) Die Rothfärbung des Rheumharns durch Alkalien ist beständig, die des Santoninharns verschwindet nach 24 Stunden.

2) Kohlensaure Alkalien bewirken im Rheumharn schnelle Rothfärbung, im Santoninharn nur langsame und allmälige.

3) Behandelt man den alkalisch gemachten Rheumharn mit reducirenden Mitteln, wie Zinkstaub oder Natrinmamalgam, so entfärbt er sich, der Santoninharn unter den gleichen Bedingungen nicht.

4) Fällt man Rheumharn mit Barytwasser und filtrirt, so erscheint der Niederschlag rothgefärbt, das Filtrat ungefärbt, Santoninharn verhält sich gerade entgegengesetzt. Man kann danach sogar beide Substanzen erkennen, wenn sie gleichzeitig im Harn enthalten sind.

14) Chinin wird theils als solches, theils als Dioxychinin ausgeschieden (Kerner). Der Nachweis geschieht sehr einfach durch Ausschütteln einer Quantität Harn nach dem Zusatz von Ammoniak mit Aether. Der Aether löst das Chinin auf und hinterlässt es beim Verdunsten. Zweckmässig nimmt man den Rückstand mit etwas schwach angesäuertem Wasser auf und wiederholt die Ausschüttelung nach Zusatz von Ammoniak noch einmal (Vitali und

[1]) Virchow's Arch. Bd. 72. S. 136.

E. Salkowski[1]). Der beim Verdunsten bleibende Rückstand wird in Wasser aufgenommen. Die Lösung färbt sich, zuerst mit Chlorwasser, dann mit Ammoniak versetzt, grün. Setzt man Chlorwasser, Ferrocyankalium und Ammoniak hinzu, so erhält man Rothfärbung.

Bei sehr kleinen Mengen Chinin empfiehlt Personne[2]), den Harn mit Tanninlösung zu fällen. Der Niederschlag wird durch Decantiren gewaschen, dann mit Aetzkalk verrieben und auf dem Wasserbad eingedampft. Heisses Chloroform nimmt daraus Chinin auf und hinterlässt es beim Verdunsten. Zur Reinigung behandelt man den Rückstand mit angesäuertem Wasser, welches Chinin aufnimmt, harzige Substanzen ungelöst läst.

15) Morphin und andere Alkaloide. Nach Dragendorf und Wislicenus wird der Harn auf dem Wasserbad zum Syrup verdampft und mehrmals mit Alkohol absolut. ausgezogen. Die vereinigten alkoholischen Auszüge werden verdampft, unter Zusatz einiger Tropfen Essigsäure mit Wasser ausgezogen und die Lösung im Scheidetrichter wiederholt mit 70° C. warmem Amylalkohol ausgeschüttelt, so lange, bis dieser nach dem Schütteln klar nnd farblos erscheint; dabei geht kein Morphin in den Amylalkohol über, wohl aber Harnstoff und manche andere störende Substanzen. Nunmehr wird die wässrige Lösung (nöthigenfalls nachdem sie vorher auf dem Wasserbad concentrirt ist) mit Ammon stark alkalisch gemacht und 2 bis 3 Mal mit heissem Amylalkohol geschüttelt, der beim Verdunsten (noch etwas unreines) Morphin zurücklässt. Zur Reinigung kann man den Rückstand in verdünnter Säure lösen und die Behandlung mit Amylalkohol nochmals wiederholen.

Zur Erkennung des Morphins dienen hauptsächlich zwei Reactionen:

1) Löst man Morphin in concentrirter Schwefelsäure, setzt ein Tröpfchen Wasser, dann ein Körnchen rothes chromsaures Kali hinzu, so entsteht mahagonibraune Färbung.

2) Erhitzt man die Lösung in Schwefelsäure im Luftbad über 100 bis gegen 150° etwa 10 Minuten lang, lässt erkalten und setzt dann Salpetersäure hinzu, so entsteht eine prachtvoll dunkelviolete Färbung, die allmälig blutroth wird.

Auch zur Isolirung anderer Alkaloide kann das oben angegebene Verfahren benutzt werden. Zur Constatirung kann vielfach auch die physiologische Reaction der noch nicht vollständig gereinigten Auszüge dienen, so für das Atropin die Wirkung auf die Pupille, für das Strychnin die tetanisirende Wirkung beim Frosch u. s. w.

Anhang I.

Systematischer Gang zur Untersuchung der Harnsteine.

Man erhitzt eine Probe des fein gepulverten Steins auf dem Platinblech; verbrennt er dabei vollständig oder unter Zurücklassung einer

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1874. S. 718.

[2]) Bull. de l'acad. de méd. 1878. No. 35.

unbedeutenden Menge Asche, so besteht er aus Harnsäure oder harnsaurem Ammoniak, oder Cystin oder Xanthin; verbrennt er nicht vollständig, so kann darin Harnsäure und harnsaure Salze, phosphorsaurer Kalk und phosphorsaure Magnesia resp. phosphorsaure Ammonmagnesia, oxalsaurer Kalk enthalten sein. Der weitere Gang der Analyse basirt auf dieser Unterscheidung.

I. Der Harnstein verbrennt vollständig.

Man digerirt das Pulver mit verdünnter Salzsäure unter gelindem Erwärmen.

a. Das Pulver löst sich vollständig oder nahezu vollständig. Der Stein besteht aus Cystin oder Xanthin.

Zur Prüfung auf Cystin digerirt man eine Probe des Pulvers mit Ammoniak, filtrirt, lässt den Auszug verdunsten u. s. w. (siehe Cystin).

Cystinsteine sind meistens klein, von gelblicher Farbe, glatter Oberfläche.

Zur Prüfung auf Xanthin löst man eine Probe auf dem Porzellandeckel in Salpetersäure und stellt damit die Xanthinreaction an Xanthinsteine sind sehr selten und bestehen meistens aus reinem Xanthin.

b. Das Pulver löst sich nicht vollständig, man filtrirt und wäscht den Rückstand aus.

1) Rückstand: Harnsäure.

Bestätigung durch die Murexidreaction. Steine aus Harnsäure sind von wechselnder Grösse, ziemlich hart, meistens röthlich gelb oder bräunlich gefärbt.

2) Filtrat kann enthalten: Chlorammonium, Xanthin. Cystin. Zur Prüfung auf Ammoniak erwärmt man die Lösung mit kohlensaurem Natron. Ammoniak giebt sich durch Geruch, Reaction auf Lacmuspapier etc. zu erkennen.

Hat man Harnsäure und Ammoniak gefunden, so handelt es sich um ein Concrement aus harnsaurem Ammoniak. Solche sind meistens schmutzig grauweiss oder gelblichweiss, von bröckliger Beschaffenheit.

Auf Cystin und Xanthin braucht man kaum zu untersuchen, wenn sich Harnsäure gefunden hat, da gemischte Steine derart bisher nicht beobachtet sind. Cystin würde man neben Harnsäure finden durch Neutralisiren der salzsauren Lösung mit kohlensaurem Ammon, wobei sich Cystin ausscheidet, Xanthin durch Versetzen des salzsauren Auszuges mit Ammoniak, Abfiltriren des nach einiger Zeit ausgeschiedenen harnsauren Ammoniak und Fällen mit Silberlösung. Der Silberniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zersetzt, vom Schwefelsilber abfiltrirt, eingedampft und mit dem Rückstand die Xanthinreaction angestellt.

Es sind ausserdem noch beschrieben: Proteinsteine, Concremente aus fettartigen Substanzen „Urostealithe“ und ein Fall von Indigostein. Alle diese würden auf dem Platinblech gleichfalls verbrennen. Die Herkunft der Protein- und Fettconcremente aus der Blase ist übrigens zweifelhaft. Die Proteinsteine verbreiten beim Erhitzen auf dem Platinblech den Geruch nach verbranntem Horn, lösen sich

in starker Salpetersäure mit gelber Farbe, die beim Uebersättigen mit Natronlauge orange wird. Das „Urostealith“ verbrennt mit leuchtender Flamme, löst sich in Aether. Der Indigostein war von intensiv blauer Farbe.

II. Der Harnstein schwärzt sich, verbrennt aber nicht. Eine geringe Schwärzung zeigen die Steine beim Erhitzen wohl stets in Folge geringen Gehaltes an organischen Harnbestandtheilen. — Man digerirt eine Probe des feingepulverten Steins mit verdünnter Salzsäure unter Erwärmen: Aufbrausen bedeutet Kohlensäure.

a. Vollständige Lösung. Abwesenheit von Harnsäure..

b. Unvollständige Lösung. Der Rückstand kann Harnsäure oder eiweissartige Substanz sein. Die äussere Beschaffenheit giebt meistens schon die Entscheidung darüber. Die Harnsäure ist leicht durch die Murexidreaction zu constatiren.

In jedem Fall ist die filtrirte Lösung weiter zu untersuchen. Man macht mit Ammoniak schwach alkalisch, kühlt die Flüssigkeit ab, falls sie sich stark erhitzt hat und säuert mit Essigsäure an. Dabei erhält man entweder eine im Wesentlichen klare Lösung oder weisse, allmälig sich absetzende, pulverige Trübung. Die gelblich-weissen Flocken, welche sich in der im Wesentlichen klaren Lösung befinden, bestehen aus phosphorsaurem Eisenoxyd.

Die Bestätigung giebt die Auflösung der abfiltrirten Flocken in Salzsäure: die Lösung färbt sich auf Zusatz von Ferrocyankalium blau.

Der weisse unlösliche Niederschlag ist oxalsaurer Kalk.

Zur Bestätigung filtrirt man ab, wäscht aus, trocknet und glüht den Niederschlag auf dem Platinblech: der Rückstand besteht aus kohlensaurem Kalk, dem stets etwas Aetzkalk beigemischt ist: er reagirt daher alkalisch und löst sich in Salzsäure unter Aufbrausen.

Die (eventuell filtrirte) Lösung kann Phosphorsäure, Calcium, Magnesium, Kalium, Natrium enthalten.

Man versetzt eine Probe derselben mit Uranlösung oder Eisenchlorid in geringer Menge: gelblichweisser Niederschlag beweist Phosphorsäure. Die Hauptmenge versetzt man mit oxalsaurem Ammoniak: weisser Niederschlag beweist Kalk. Man erwärmt die Flüssigkeit gelinde und filtrirt vom Niederschlag ab. Einen Theil des Filtrates versetzt man mit einigen Tropfen phosphorsaurem Natron, macht mit Ammoniak alkalisch. Krystallinischer Niederschlag, der sich oft erst allmälig bildet, beweist Magnesia. Auf Kalium und Natrium kann man einen anderen Theil des Filtrates nach den gewöhnlichen Regeln der unorganischen Analyse untersuchen, doch ist dieses zur Klassificirung des Harnsteines kaum nöthig.

Auf Ammoniak prüft man einen Theil der ursprünglichen salzsauren Lösung durch Erwärmen mit kohlensaurem Natron.

In der Regel findet man in den Phosphatsteinen sowohl Kalk als Magnesia, doch kommen nach J. Vogel auch Concremente aus krystallisirtem phosphorsaurem

Kalk Ca_2HPO_4, die häufig mit Harnsäure verwechselt sein sollen, in Form eines krystallinischen Sedimentes vor. Ebenso Steine aus phosphorsaurer Ammonmagnesia von strahlig-krystallinischem Gefüge. In der Regel sind die Phosphatsteine erdig, ziemlich weich. Gemische aus oxalsaurem Kalk und Erdphosphaten sind nicht selten.

Die quantitative Analyse muss sich natürlich eng an das Ergebniss der qualitativen Untersuchung anschliessen.

Der Bestimmung der einzelnen Bestandtheile lässt man meistens die Bestimmung des Wassergehaltes vorangehen: eine Durchschnittsprobe des fein gepulverten Concrementes wird bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet. Zu den einzelnen Bestimmungen kann man sowohl lufttrockenes Pulver, als auch bei 110° getrocknetes anwenden.

1) Zur Bestimmung der Harnsäure digerirt man den sorgfältig gepulverten Stein mit verdünnter Salzsäure, lässt 24 Stunden stehen, sammelt die Harnsäure auf gewogenem Filter u. s. w. (siehe bei Harnsäure S. 94).

2) Die Phosphorsäure bestimmt man in der einen Hälfte der salzsauren Lösung nach dem Alkalisiren und Ansäuern mit Essigsäure durch Titriren mit Uran, oder gewichtsanalytisch mit Uran (vergl. die Bestimmung der Phosphorsäure S. 184 und 259).

3) Kalk und Magnesia in der anderen Hälfte nach dem angegebenen Verfahren, d. h. man entfernt erst den Kalk als oxalsauren in der essigsauren Lösung und fällt das Filtrat mit phosphorsaurem Natron und Ammoniak (vergl. auch Kalk- und Magnesiabestimmung im Harn. S. 190 u. 194).

4) Oxalsäure, wenn vorhanden, scheidet sich im Gang der Untersuchung als oxalsaurer Kalk aus. Man führt denselben in Aetzkalk über und wägt diesen. Bestimmt man den Calciumgehalt des Steines, so muss man das Gewicht des so erhaltenen Aetzkalkes natürlich addiren.

5) Ammoniak kann man in dem salzsauren Auszug nach dem Schlösing'schen Verfahren bestimmen (vergl. S. 96).

Anhang II.

Das Messen von Flüssigkeiten.

A. Zum Messen runder Flüssigkeitsvolumina dienen vorwiegend Vollpipetten mit Marke und Messflaschen, Messkolben. Die ersteren kommen hauptsächlich bei kleinen Flüssigkeitsmengen, etwa bis zu 100 Cub.-Ctm. in Anwendung, letztere bei grösseren.

1) Die Messpipette, Vollpipette mit Marke stellt Fig. 24 in zwei Formen dar. Die Form *b* hat den Vortheil, dass man auch in sehr enghalsige und hohe Flaschen damit hineinreicht, dagegen den

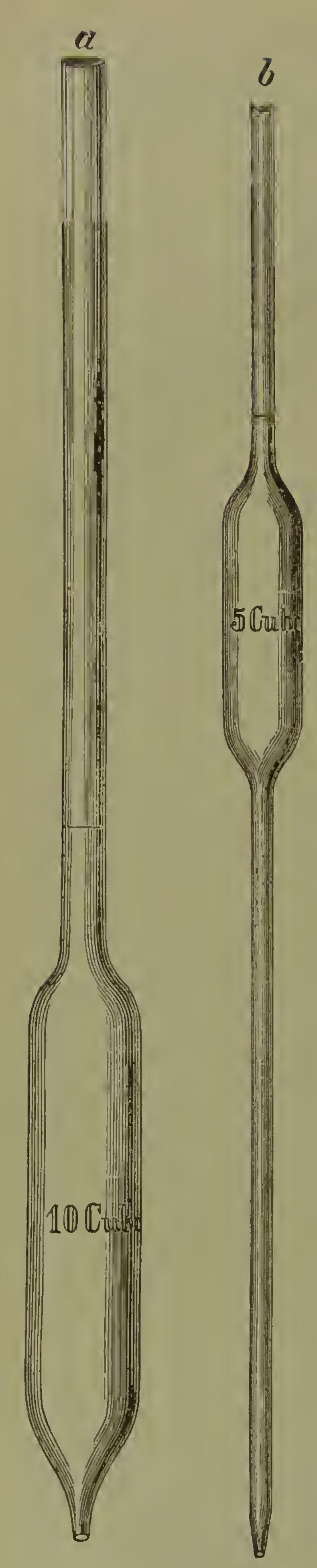


Fig. 24.

Nachtheil, dass das Ablaufen der Flüssigkeit längere Zeit erfordert. Alle Pipetten sind auf „Ausguss“ tarirt, d. h. bis zur Marke gefüllt, lassen sie bei Lüftung des Verschlusses mit dem Finger soviel Cub.-Ctm. auslaufen, als die Bezeichnung angiebt.

Bei der Auswahl achte man auf folgende Punkte:

1) Die Marke darf nicht zu nahe der oberen Oeffnung sein, sie muss mindestens 8 bis 10 Ctm. entfernt sein, sonst gelangt beim Ansaugen leicht Flüssigkeit in den Mund.

2) Die obere Oeffnung muss gut abgerundet (angeschmolzen), die untere nicht — was sehr häufig der Fall — zu eng sein; namentlich wichtig ist dieses bei grösseren Pipetten, das Ablaufenlassen stellt sonst die Geduld auf eine harte Probe. Man braucht Pipetten von 5, 10, 15, 25, 50 Cub.-Ctm.

Bezüglich des Gebrauchs der Pipetten ist folgendes zu beachten:

Die Pipette wird in die betreffende Flüssigkeit hineingesenkt und durch Ansaugen gefüllt. Ist sie vollkommen trocken, so kann man sie direct füllen, ist sie dagegen feucht, so saugt man zweimal kleine Flüssigkeitsmengen auf, spült die Pipette damit aus, lässt die Flüssigkeit ablaufen und füllt dann erst definitiv. (Will man starke Alkalien, starke Säuren abmessen, so thut man gut, mittelst eines auf das obere Ende aufgesetzten langen Schlauches zu saugen, um sich auf alle Fälle vor dem Hineingelangen derselben in den Mund zu schützen.) Man saugt die Flüssigkeit bis etwas über die Marke in die Höhe, verschliesst die obere Oeffnung dann schnell mit dem Zeigefinger der rechten Hand und lässt die Flüssigkeit bis zur Marke ablaufen. Dies ist leicht zu erreichen, wenn man den Verschluss nicht ganz lüftet, sondern den Finger etwas auf der Röhre hin und her schiebt.

Beim Ablesen des Niveaus der Flüssigkeit bringe man die Marke in die Höhe des Auges. Vermöge der Capillarattraction steht die Flüssigkeit am Rande stets höher wie in der Mitte, sie bildet also einen nach unten convexen Meniscus: Regel ist es, stets die untere Flüssigkeitsgrenze abzulesen, da sie allein constant ist, während die obere Grenze von

der Beschaffenheit der Flüssigkeit und der Weite der Röhre abhängt. — Man lässt die Pipette ablaufen, ohne hineinzublasen und streicht den letzten Tropfen an dem betreffenden Gefäss ab, resp. bläst ihn ab, wenn das Abstreichen nicht möglich ist.

2) Die Messkolben (Fig. 25) sind in der Regel auf Einguss graduirt, d. h. sie fassen bis zur Marke 1000 resp. 500 Cub.-Ctm. etc. Die Marke muss ringförmig sein und sich im unteren Drittel oder wenigstens in der unteren Hälfte des Halses befinden. Der Hals sei nicht zu lang — bei den kleineren Messkolben etwa 8 Ctm., bei den grossen nicht über 12 Ctm. — und nicht zu weit, da hierunter die Genauigkeit der Ablesung leidet. Die Messkolben müssen auf Erhitzen von Flüssigkeit berechnet sein, wenn man dies auch, so weit es angeht, vermeidet, namentlich bei den grösseren Kolben. Zweckmässig haben die Messkolben einen eingeschliffenen Glasstöpsel. Be-

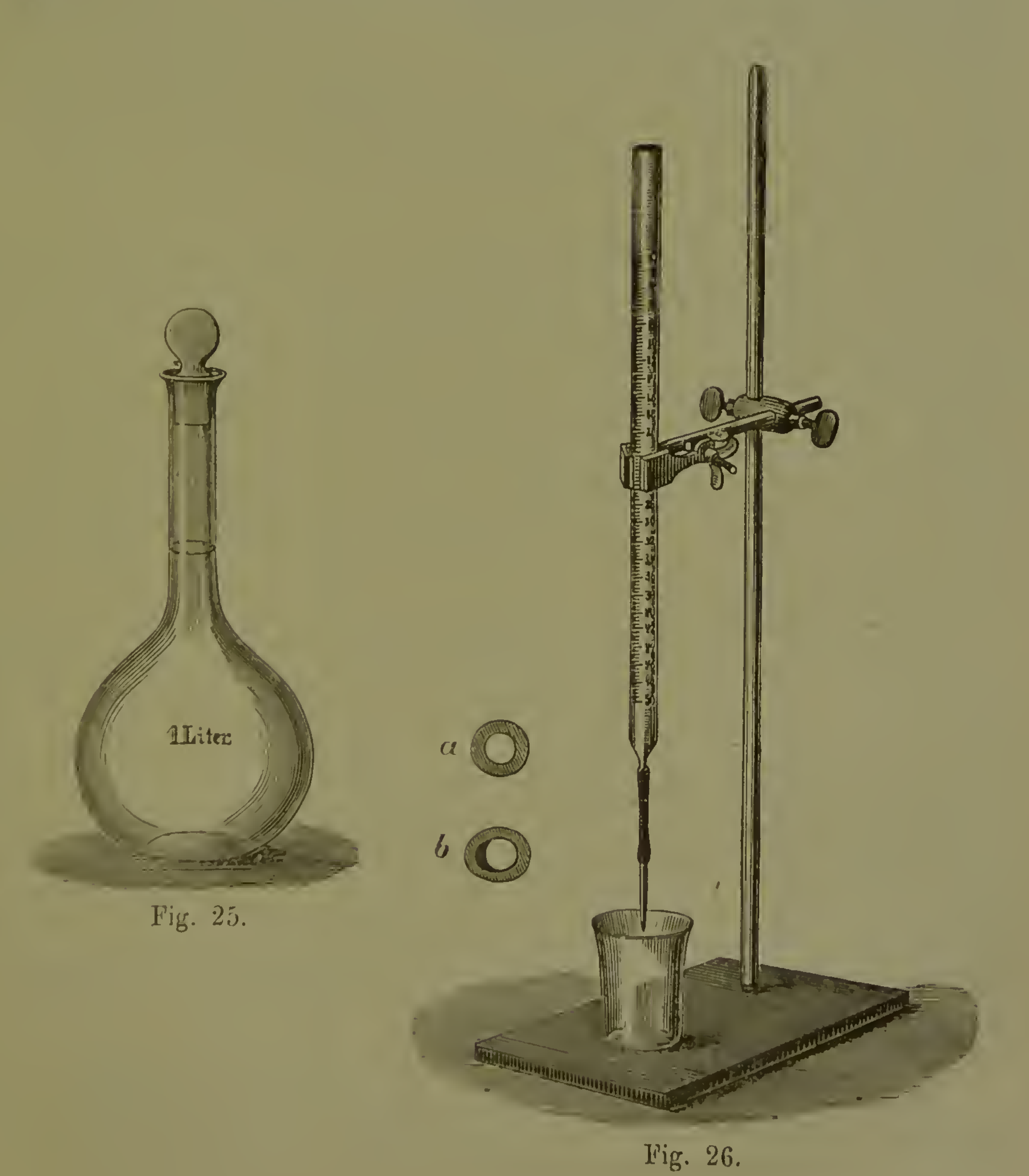


Fig. 25.

Fig. 26.

züglich des Ablesens gilt das bei den Pipetten Gesagte, man kann sich hierbei auch des Ablesepapiers bedienen (siehe weiter unten).

Auch die Messkolben müssen trocken sein, oder, wo dieses angeht, mit kleinen Mengen der betreffenden Flüssigkeit ausgespült werden. Das Trocknen geschieht über der leuchtenden Gasflamme unter starkem Drehen und Einblasen eines trockenen Luftstroms mittelst einer Röhre, die bis auf den Boden des Kolbens reicht. Man braucht Messkolben zu 100, 250, 500 und 1000 Cub.-Ctm.

B. Zum Abmessen nicht abgerundeter Flüssigkeitsvolumina dienen Büretten und Messcylinder, erstere für kleinere, letztere für grössere Flüssigkeitsmengen.

1) Büretten (Fig. 26) sind genau cylindrische Glasröhren von 12 bis 15 Millim. lichter Weite, 30 bis 50 Cub.-Ctm. Inhalt, die in $^1/_5$ oder besser in $^1/_{10}$ Cub.-Ctm. eingetheilt sind. An dem unteren ausgezogenen Ende ist mittelst Kautschukschlauch ein in eine Spitze auslaufendes Glasröhrchen befestigt. Der Kautschukschlauch trägt oder enthält eine Vorrichtung, welche den Schlauch schliesst und eine temporäre Aufhebung des Verschlusses gestattet. Man wird dadurch in den Stand gesetzt, beliebige Mengen Flüssigkeit aus der Bürette ablaufen zu lassen.

Zum Verschluss des Schlauches war früher der Mohr'sche Quetschhahn am meisten in Gebrauch; bei Weitem die beste Art des Verschlusses ist jedoch die durch ein kurzes, etwa 10 Mm. langes Stückchen Glasstab, welches das Lumen des Gummischlauches an einer Stelle genau ausfüllt. Drückt man den Gummischlauch an dieser Stelle zusammen, so bildet sich seitlich eine Rinne, in welcher die Flüssigkeit herabfliesst. Figur 26 zeigt diese Art des Verschlusses im Durchschnitt und zwar bei *a* im geschlossenen, *b* im geöffneten Zustand. Für manche Flüssigkeiten, so für übermangansaures Kali, ist der Gummiverschluss nicht anwendbar, da die organische Substanz reducirend auf das Kaliumpermanganat einwirkt. In solchen Fällen wendet man Büretten mit Glashahn an, am besten mit senkrecht stehenden Stopfen.

Die Füllung der Bürette geschieht durch Hineingiessen mittelst Trichter bei Verschluss der unteren Oeffnung; ist die Bürette nicht trocken, so muss sie, wie die Pipette, vor der definitiven Füllung mit kleinen Antheilen der Titrirflüssigkeit ausgespült werden. Hat man die Bürette gefüllt, so lüftet man den unteren Verschluss, um die ausgezogene Glasröhre vollständig mit Flüssigkeit zu füllen. Man achte darauf, dass weder im Gummischlauch, noch in der Glasröhre Luftblasen sitzen bleiben, welche bei der Titrirung Fehler verursachen würden. Dieses ist im Nothfall durch Anheben der Spitze über die Horizontale während des Ausfliessens von Flüssigkeit stets zu erreichen. Luftblasen, die oberhalb des Glasstabes sitzen, entfernt man durch Drücken auf den Schlauch.

Bezüglich der Ablesung gilt das bei den Pipetten Gesagte. Die Ablesung wird sehr erleichtert, wenn man sich des von Mohr vorgeschlagenen Ablesepapiers bedient. Die Art des Ablesens mit dem-

selben wird durch die Fig. 27 ohne Weiteres verständlich. Man hält das Papier hinter die Bürette: die Grenze des Schwarz (Glanzpapier) einige Millimeter von der unteren Flüssigkeitsgrenze entfernt. Man liesst die untere Grenze des schwarzen Meniscus ab. Hat man grössere Mengen Titrirflüssigkeit abgelassen, so warte man einige Minuten, ehe man abliest, damit die an den Wänden haften gebliebene Flüssigkeit möglichst vollständig herabrinnt. Liest man sofort ab, so erscheint oft das verbrauchte Flüssigkeitsvolumen um 1 bis 2 Zehntel Cub.-Ctm. zu gross.



Fig. 27.

Da die Büretten in der Regel nur von 5 zu 5 Cub.-Ctm. wirklich calibrirt, der Zwischenraum aber einfach in 50 Theile getheilt wird, so ist es von grosser Wichtigkeit, dass die Röhre genau cylindrisch ist. Ob die Bürette in dieser Hinsicht genügt, prüft man am einfachsten, indem man hintereinander mehrere Titrirungen nach einer genauen Methode ausführt; beispielsweise Silberlösung durch Rhodanammon und dabei der Bürette sehr verschiedene Grade der Füllung giebt. Grössere Differenzen lassen sich so am schnellsten feststellen, Differenzen von $^1/_{10}$ Cub.-Ctm. in den verschiedenen Bestimmungen sind zulässig. Ausserdem prüfe man noch, ob die Bürette von 0 bis 50 Cub.-Ctm. in der That 50 Cub.-Ctm. enthält durch Wägen des abgelaufenen Wassers.

Hin und wieder benutzt man zum Abmessen auch graduirte Pipetten; sie sind im Allgemeinen nicht empfehlenswerth, ausgenommen wenn es sich um sehr kleine Flüssigkeitsvolumen handelt; eine Pipette von 1 Cub.-Ctm. Inhalt, in $^1/_{100}$ oder $^1/_{50}$ eingetheilt, ist unentbehrlich.

2) Die Messcylinder. Man wähle hochcylindrische mit Fuss und Ausguss, am besten mit doppelter Zahlenreihe für Einguss und Ausguss. Solche von 100 Cub.-Ctm. müssen in einzelne Cub.-Ctm., solche von 500 und 1000 in je 5 bis 10 Cub.-Ctm. eingetheilt sein. Man braucht Messcylinder zu 100, 200 und 1000 Cub.-Ctm. Für manche Fälle ist es angenehm, ausserdem sogenannte Mischcylinder zu besitzen, in der Form hoher cylindrischer Flaschen mit Glasstöpsel in Cub.-Ctm. eingetheilt.

Anhang III.

Die Reagentien.

Die zur Massanalyse dienenden Lösungen sind bereits früher besprochen, ebenso einige nur in sehr vereinzelten Fällen zur Anwendung kommenden Reagentien; es handelt sich hier nur um die häufiger gebrauchten und namentlich um Angabe der Concentration der Lösungen. Wo über das Lösungsmittel nichts weiter gesagt, ist darunter stets destillirtes Wasser zu verstehen.

Alkohol von 90 pCt. und Alkohol absolutus.
Aether darf beim Verdunsten keinen sauer reagirenden Rückstand lassen.
Ammoniak. Officineller Liquor Ammon. caustici (10 pCt. NH_3).
Ammoniumcarbonat. 1 Th. käufliches anderthalbkohlensaures Ammon, 1 Th. Ammoniak, 4 Th. Wasser; muss vor der Anwendung einige Tage stehen.
Barytwasser. 1 Th. Aetzbaryt, krystallisirt, in 15 Th. Wasser unter Erwärmen gelöst, nach dem Erkalten filtrirt.
Baryumnitrat 1 : 12.
Baryumcarbonat, durch kohlensaures Ammon aus Chlorbaryum gefällt. gut ausgewaschen.
Bleiacetat, Plumb. acetic. 1 : 8.
Bleiessig, Liquor Plumb. acet. Ph.G., käuflich.
Bromwasser 1 : 30.
Chlorammonium 1 : 8.
Chlorbaryum 1 : 10.
Chlorcalcium. 1 Th. krystallisirtes Chlorcalcium auf 5 Th. Wasser.
Chlornatrium. Kaltgesättigte Lösung (Wasser mit Ueberschuss von gepulvertem Kochsalz digerirt).
Curcuma-Papier. Curcumawurzel mit Alkohol digerirt; Fliesspapier in die gelbe Lösung getaucht, an der Luft getrocknet.
Essigsäure. Acid. aceticum glaciale und dilut. Ph.G.
Eisenchlorid. 1 Th. Liquor ferri sesquichlorati Ph. G. 10 Th. Wasser.
Ferrocyankalium 1 : 12.
Kaliumchromat. Gelbes chromsaures Kali 1 : 20.
Kaliumnitrat muss frei von Chloriden sein.
Kalilauge. 1 Th. Kalihydrat, 2 Th. Wasser.
Kupfersulfat 1 : 12.
Magnesiumsulfat. Kaltgesättigt.
Magnesiamischung. 1 Th. Magnesiumsulfat, krystallisirt, 2 Th. Chlorammonium, 4 Th. Aetzammoniak, 8 Th. Wasser.
Millon'sches Reagens. 1 Th. Quecksilber mit 2 Th. Salpetersäure bis zur völligen Lösung gelinde erwärmt, mit 2 Th. Wasser verdünnt.

Natronlauge. Liquor natri hydrici Ph.G. mit dem gleichen Volumen Wasser.
Natriumcarbonat. Gesättigte Lösung.
Natriumphosphat (Na_2HPO_4) 1 : 10.
Oxalsaures Ammon 1 : 24.
Quecksilberchlorid 1 : 16.
Platinchlorid 1 : 10, muss in Alkohol klar löslich sein.
Phosphorwolframsäure. Käufliches, phosphorwolframsaures Natron 1 : 10, mit Salzsäure stark angesäuert.
Rhodankalium 1 : 20.
Rosolsäure. 1 Th. käufliche Säure in 100 Th. Alkohol.
Salzsäure. Officinelle Säure von 1,12 spec. Gewicht.
Salpetersäure. Officinelle Säuren von 1,18 spec. Gewicht und Acid. nitric. fumans.
Salpetersalzsäure. 2 Th. Salzsäure, 1 Th. Salpetersäure.
Schwefelsäure. Acid. sulf. Ph. G. 1) Concentrirt, 2) verdünnt: 1 Th. Schwefelsäure, 5 Th. Wasser.
Silbernitrat. Argent. nitric. fus. 1 : 30.
Weinsäure. In Pulverform, zu jedesmaligem Gebrauch gelöst.
Wismuthsubnitrat. Käuflich.

Anhang IV.

Häufiger gebrauchte Reductionsfactoren zur Berechnung der Analysen.

Zur Berechnung von	aus	multiplicirt man mit
Calcium	Calciumoxyd	0,71429
Chlor	Baryumcarbonat	0,30456
Harnstoff	Baryumsulfat	0,25751
Harnstoff	Stickstoff	2,14285
Harnstoff	Salpetersaurem Hypoxanthinsilber	
Hypoxanthin		0,44444
Kalium	Kaliumplatinchlorid	0,16033
Kaliumoxyd	Kaliumplatinchlorid	0,19311
Kaliumchlorid	Kaliumplatinchlorid	0,30536
Kalium	Chlorkalium	0,52443
Kreatinin	Kreatininchlorzink	0,62420
Magnesium	Magnesiumpyrophosphat	0,21614
Magnesiumoxyd	Magnesiumpyrophosphat	0,36024
Natrium	Chlornatrium	0,39384

Zur Berechnung von	aus	multiplicirt man mit
Natriumoxyd	Chlornatrium	0,53061
Phosphor	Magnesiumpyrophosphat	0,27952
Phosphorsäureanhydrid . . .	Magnesiumpyrophosphat	0,63976
Stickstoff	Harnstoff	0,46667
Stickstoff	Ammoniak	0,82353
Stickstoff	Baryumcarbonat	0,14213
Stickstoff	Baryumsulfat (Bunsen-sche Bestimmung)	0,12017
Schwefel	Baryumsulfat	0,13748
Schwefelsäureanhydrid . . .	Baryumsulfat	0,34331
Schwefelsäurehydrat	Baryumsulfat	0,42060
Traubenzucker	Kupferoxydul	0,50420
Traubenzucker	Kupfersulfür	0,45340

Zweiter Theil.

DIE

PATHOLOGIE DES HARNS.

Einleitung.

Kein Secret des menschlichen Körpers wird in so reicher Menge und dabei in einer für die Untersuchung so zugänglichen Weise abgesondert, wie der Harn. Da in demselben chemische Stoffe, welche für den Körper nicht weiter verwerthet werden, zur Abscheidung nach Aussen gelangen, so ist es klar, dass die Erforschung der Beschaffenheit des Urins von je her als ein Mittel angesehen wurde, um über die Lebensvorgänge im Organismus Aufschluss zu erhalten. In der That giebt uns die Untersuchung des Harns dadurch dass wir im einzelnen Falle unter Berücksichtigung der Nahrungszufuhr und der sonstigen Lebensverhältnisse des betreffenden Individuums Menge und Beschaffenheit der im Harn ausgeschiedenen Stoffe analysiren, den besten Massstab für den Verlauf des Stoffwechsels, und gestattet uns einen tieferen Einblick in die Art und Weise, wie das Ineinandergreifen der Stoffaufnahme und -Abgabe sich vollzieht.

Die Physiologie verdankt denn auch der genauen Untersuchung des Urins, wie sie unser Jahrhundert geschaffen hat, ausserordentlich viel: die heutzutage gültigen Grundsätze des Stoffwechsels sind wesentlich das Resultat zahlreicher, systematisch durchgeführter Harnanalysen. Aber auch die Pathologie hat aus den letzteren reichen Gewinn gezogen, indem sie aus der Quantität und Qualität der im Harn erscheinenden Stoffwechselproducte sich Kenntniss verschaffte von den Gesetzen, nach welchen der Organismus unter dem Einfluss verschiedener Krankheiten arbeitet.

Der Gedanke, diese letzteren durch die Erforschung des Harns zu studiren, und umgekehrt aus der Beschaffenheit des Urins auf den speciellen Krankheitsprocess Rückschlüsse zu machen, ist zu naheliegend, als dass nicht die Aerzte aller Zeiten sich bemüht hätten, durch Beachtung der Harnverhältnisse in den einzelnen Krankheiten dem Verständniss derselben näher zu treten. Freilich ist die Beurtheilung der Grenzen, welche für die Verwerthung der Harnbefunde in der Pathologie gezogen werden müssen, in den verschiedenen Jahrhunderten sehr verschieden gewesen; je ungenauer die Untersuchungsmethoden waren, um so mehr wurde der Werth, den die Beschaffenheit des Harns für die Diagnose und Prognose der Krankheit haben sollte,

überschätzt. Wie sonderbar berührt es uns, dass noch im Anfang des vorigen Jahrhunderts de la Rivière allein aus der verschiedenen Färbung des Urins, wie aus einem „Spiegel“, hunderterlei Krankheiten zu erkennen wähnte! Wie dürftig sind dagegen die Schlüsse, welche wir heutzutage aus der Farbe des Urins zu ziehen für gerechtfertigt halten! Dürfen wir deswegen geringschätzig von dem Streben der alten Medicin nach Verwerthung der Harnuntersuchung für die Pathologie denken? Gewiss nicht! Wenn wir uns vergegenwärtigen, wie wenig Mittel dem Arzte früherer Jahrhunderte zu Gebote standen, um über die Zusammensetzung des Urins in's Klare zu kommen, wenn wir weiter bedenken, dass die ganze Harnuntersuchung bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts kaum mehr war, als eine einfache Harnbesichtigung, so werden wir milder urtheilen. Ja wir werden uns, wenn wir ehrlich sind, sagen müssen, dass jene Aerzte wenigstens Alles, was in ihren Kräften stand, thaten, um mit der Harnbesichtigung Anhaltspunkte für die Diagnose zu gewinnen, dass dagegen unsere Zeit, so leicht ihr durch die enormen Fortschritte der Chemie die Analyse des Harns gemacht ist, der letzteren in praxi nicht die entsprechende Berücksichtigung zu Theil werden lässt. Halten es doch heutzutage auch ganz wissenschaftliche Mediciner bei Weitem nicht in der Mehrzahl der Krankheitsfälle für nöthig, den Urin zu besichtigen, geschweige denn denselben auf seine chemischen Eigenschaften zu untersuchen!

Ein kurzer Rückblick auf die historische Entwicklung der Lehre von dem Verhalten des Urins in Krankheiten wird am besten zeigen, wie ernst die Medicin der früheren Jahrhunderte es mit der Harnuntersuchung nahm, wie richtig sie wenigstens ahnte, dass in den quantitativen und qualitativen Veränderungen der Urinabscheidung ein Massstab gegeben sei für die pathologischen Vorgänge im Stoffwechsel des kranken Organismus. Es kann hier nicht der Ort sein, eine irgend erschöpfende Darstellung der Geschichte des uns beschäftigenden Gegenstandes zu geben. Daran hindert schon allein der geradezu enorme Umfang des Materials. Bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts, dem Markstein zwischen der alten und modernen Chemie, sind nicht weniger als 200 Werke über den Urin im Allgemeinen erschienen, ganz abgesehen von der noch viel bedeutenderen Anzahl von Schriften, welche von speciellen Veränderungen des Harns in einzelnen Krankheiten handeln! Es soll vielmehr in Folgendem nur auf die bekanntesten, oder den Gang der Entwicklung der Urinologie besonders charakterisirenden Arbeiten Rücksicht genommen werden.

Dass schon die älteste Medicin sich mit den Veränderungen der Urinabscheidung in Krankheiten eingehend beschäftigte, zeigt zweifellos der Umstand, dass die indischen Aerzte nach dem Ayus Veda des Suśruta[1]) bereits 10 einzelne Arten pathologischer Harnsecretion unterschieden u. A. den „spärlich-schaumigen, den schaumigen, den sandigen, den Samen- den Zuckerurin“ etc. Die Hippocratische Medicin betonte neben dem diagnostischen hauptsächlich auch den prognosti-

[1]) Hessler, Suśrutas Ayus Védas etc. I. S. 183.

schen[1]) Werth der Urinbeobachtung. „Der Arzt muss beachten, ob der Urin der Kranken dem des Gesunden gleich ist, je weniger dies der Fall ist, um so krankhafter ist derselbe“ (Aph. 66. 76. Sect. VII). Fieberkranke mit trübem Urin leiden an Kopfweh oder werden davon befallen (Aph. 70. Sect. IV); dicke trübe Urine sind ein sicheres Zeichen für Kopfschmerz, Convulsionen und lethalen Ausgang des Leidens (121 § 121 v. 8) u. Ae.

Es ist klar, dass mit der prognostischen Verwerthung der pathologischen Beschaffenheit des Harns dem Bedürfniss des Practikers am meisten gedient ist und dass diese Seite der Uroscopie zu einer Zeit, wo die chemische Erforschung des Urins unmöglich war, besondere Ausbildung erlangen konnte. So giebt auch A. Cornelius Celsus[2]) specielle Regeln, welche aus dem Verhalten des Urins bezüglich der Prognose Schlüsse zu machen erlauben. Soll die Prognose sich günstig gestalten, so muss „in urina sedimentum subsidere album laeve aequale, sicut etiam si quae quasi rubeculae innatarint, in imum deferantur“, während ein „sedimentum subrubrum aut lividum“ ein schlechtes Symptom ist, ein noch schlechteres, wenn „dünne weisse Fäden“ das schlimmste, wenn „kleienartige Wolken“ im Harne sich finden. In diagnostischer Beziehung verwerthbar ist der dicke weiss sedimentirende Urin, der bei Schmerzen in den Gliedern und Eingeweiden auftritt; ein schäumender, übelriechender, bald Gries bald Blut führender Harn deutet in Verbindung mit Ructus und galligem Erbrechen mit häufigem Harndrang und Entleerung eines blassen oder röthlichen wässrigen Urins auf eine Erkrankung der Nieren. Tröpfelt er langsam ab, ist er mit Blut untermischt und schmerzt dabei die Schamgegend, so liegt ein Blasenleiden vor. „At cum urina super potionum modum etiam sine dolore profluens maciem et periculum facit“[3]).

Auch Galen nimmt gelegentlich der Besprechung der einzelnen Krankheiten eingehend auf die Urinbeschaffenheit Rücksicht. Interessant ist seine Erklärung der eitrigen Beschaffenheit des Harns. Die Quellen des in letzterem enthaltenen Eiters sind nach seiner Auffassung Blase und Nieren, aber auch von weiter her stammt er zuweilen, speciell von den Lungen, indem er von dort namentlich aus einer geborstenen Caverne ins linke Herz treten und so in die Nieren und Blase übergehen kann[4]).

Oribasius, der berühmte Sammler der alten medicinischen Schriften, widmet der Besprechung des Urins ein ganzes Capitel[5]), und eine förmliche Abhandlung *περὶ οὔρων* stammt aus derselben Zeit von Magnus von Alexandrien, eine andere gleichlautende angeblich von Magnus von Emesus. Im Anschluss hieran erschien endlich, auf der Grenze des Alterthums und Mittelalters stehend, eine systematisch angelegte umfassende Schrift über den Harn aus der Feder des byzantinischen Arztes Theophilus[6]) (in der ersten Hälfte des VII. Jahrhunderts). Die ganze Behandlung des Gegenstands, die Gliederung der zu besprechenden Themata

[1]) Die Hauptsätze sind im Prognosticon (ed. Foesius, Genev. 1657. p. 40) enthalten.

[2]) Celsi de med. Lib. II. Cap. III, IV, VII.

[3]) Ibid. Lib. IV. Cap. 20.

[4]) *περὶ τῶν πεπονθότων τόπων βίβλια.* de affector. loc. not. Lib. VI. Cap. 4.

[5]) Synops. Lib. VI. Cap. 4.

[6]) *περὶ οὔρων βίβλιον.* Ed. Th. Guidot. Leiden 1703.

ist in genanntem Buche durchweg klar, die Schreibweise musterhaft präcis, die Beweisführung logisch, so dass das Ansehen, in welchem das Werk des Theophilus im ganzen Mittelalter stand, vollkommen gerechtfertigt erscheint. Er beginnt mit „οὖρον ἐστὶ τὸ περιήθημα τοῦ αἵματος“, dem bereits von Hippocrates ausgesprochenen, heute noch gültigen Satze. Ein besonderes Gewicht legt er auf die Consistenz und Farbe des Urins und unterscheidet hierbei den „dünnen weissen bis weisslich grünen, dünnen oder dicken milchweissen, grau gelblichen, ähren-gelben, hell goldgelben, dunkelgelben, distel- und croccus-gelben, röthlichen, weinrothen, blaurothen, grünlichen, schwärzlichen und schwarzen“ Urin. Der Urin des gesunden[1]) Menschen ist von mittlerer Consistenz, von gelber bis croccusgelber Farbe, er zeigt ferner (Hippocrates[2]) ein „weisses glatt-schlammiges, allezeit gleichmässiges Sediment“, welches mehrere Tage sich im Aussehen nicht verändert. Jede Abweichung hiervon in der einen oder anderen Beziehung bedeutet einen krankhaften Zustand, je mehr Pneuma im Harne wirksam ist, um so weniger werden die festen Bestandtheile des Urins am Boden liegen, vielmehr bald in die Mitte sich erheben als „ἐναιώρημα“, bald auch ganz an die Oberfläche als „νεφέλη“, deren Consistenz von wesentlich prognostischer Bedeutung sein soll. So ist es denn ein ganz schlechtes Zeichen[3]), wenn der unterste Theil des Sediments, die ὑπόστασις schwärzlich erscheint, weniger schlecht, wenn das Enoraema oder gar nur die Nephele (Nubecula) diese Farbe zeigt. Interessant ist die Verwerthung des rothen Sediments für die Prognose: „wenn der Urin am 4. Tage eine rothe Nubecula hat, zeigt dies an, dass die Krankheit am 7. kritisiren werde“[4]). Auch eine ölartige[5]) und erbsenartige (ὀροβοειδής) Beschaffenheit des Urins beschreibt Theophilus. Beide Eigenschaften stammen von der Auflösung fester Bestandtheile des Körpers und zwar greift das Fieber zunächst das am leichtesten sich zersetzende Fett an und erzeugt so den ölartigen Urin; später, wenn die Colliquation sich auch am Fleisch geltend macht, erscheint der Urin erbsenartig. Auf ähnliche Weise, aus dem Zerfall der festen Körperbestandtheile, erklärt sich die kleienähnliche, die waizenschrotartige Beschaffenheit des Urins. Ein für die Prognose im Fieber wichtiges Symptom ist nach Theophilus endlich, wenn der Urin reichlich, hell und dünn fliesst, da hierdurch eine Remission der Krankheit angezeigt wird.

Aus der Schule von Salerno, welche bekanntlich den grössten Einfluss auf die Medicin des Mittelalters hatte, ging auch in der zweiten Hälfte des XII. Jahrhunderts eine grössere Schrift über den Urin hervor. Entsprechend der in jener Schule üblichen Gewohnheit, die wissenschaftlichen Gegenstände in Form von Lehrgedichten zu behandeln, ist das Buch von Aegidius v. Corbeil „de urinarum judiciis“ in Hexametern abgefasst. Den verschiedenen Färbungen des Urins wird hierin die weitestgehende Bedeutung für die Diagnose und Prognose eingeräumt, wie u. A. die beifolgenden leicht verständlichen Distichen über den „bleifarbenen“ Urin zeigen:

---

[1]) Cap. 3. Cap. 10.

[2]) οὖρον ἄριστον ἐστιν ὅταν λευκή τε ὑπόστασις εἴη, καὶ λείη, καὶ ὁμαλὴ παρὰ πάντον τὸν χρόνον.

[3]) Cap. 13.

[4]) Cap. 14.

[5]) Cap. 17 u. 18.

„Paucula vix micta livens oleagina mortem,
Stranguriam monstrat livida pauca frequens.
Livida cum granis sejunctis atque minutis
Constanter loquitur spirituale malum.
Lividitas atomosa malum probat articulare,
Est quoque rheumatici nuncia fida mali;
Vertebra si matrix compresserit aut diaphragma,
Inficit urinae lividus ora color.“

Interessant sind die Bemerkungen des Aegidius über den „sandigen Urin“, indem er aus der Farbe des Harngrieses den Ort der Steinbildung bestimmen zu können glaubt:

„Renum vesicae lapidem testantur arenae,
Renum si rubeae, vesicae si magis albae.“

wozu der Commentar die naive Bemerkung beifügt: „denn die Nieren sind roth und fleischig, die Blase weiss“! [1])

Wie in der Salernitanischen Schule das Werk des Aegidius, so bildet in der Medicin des oströmischen Reichs eine Arbeit über den Urin im XIII. Jahrhundert den würdigen Abschluss jener von griechischem Geist durchwehten Richtung der christlichen Medicin. Sie stammt von dem letzten Stern derselben, dem Johannes Actuarius[2]) und gilt für die beste Arbeit der griechischen Medicin über den Urin. Verf. stützt sich auf das Werk seines Vorgängers, des Theophilus: die Anlage ist aber umfangreicher und der klinische Theil der Uroscopie mehr berücksichtigt. Ausführlich behandelt der Verfasser (Lib. I. Cap. 4 u. 5) die Bildung des Urins. Im Sinne der Galen'schen Lehren lässt er das Blut in der Leber entstehen und den „serösen“ Theil desselben in die Nieren treten, um dort ausgezogen zu werden, speciell ist der Urin das Resultat der sogenannten dritten Pepsis die in dem convexen Theil der Leber und den davon abgehenden Venen vor sich geht und als „Ueberflüssigkeit“ den Urin bildet. Letzteres Excret ist demnach der Ausdruck der Pepsis und Störungen der letzteren werden sich in der Beschaffenheit des Urins kund geben. In diesen Anschauungen liegt in letzter Instanz derselbe Grundgedanke, der uns heute noch bei der Beurtheilung der Veränderungen des Urins in Krankheiten leitet, die Annahme, dass in der Erforschung der Zusammensetzung des Harns ein Mittel gegeben sei, Einblick in die Stoffwechselverhältnisse zu gewinnen. Wie Theophilus unterscheidet auch Johannes Actuarius die verschiedensten Färbungen des Urins; im erkaltenden Urin sammelt sich, indem er dick wird, ein Sediment an, häufig aber nicht immer, indem von zwei in dieselbe Atmosphäre gestellten Urinen der eine Substanzen abscheiden kann, der andere nicht, ja in die Kälte gestellt, „eher gefriert als sedimentirt“. Bezüglich des Harnsediments unterscheidet auch Johannes Actuarius 3 Formen bezw. 3 von einander durch ein Grenzgebiet geschiedene Schichten: die Hypostasis, das Enaeorema und die

---

[1]) Vgl. Johannes Rhenanus. Cap. VII.

[2]) Edit. Basel 1529. De urinis Libr. VII. de differentiis urinarum (Lib. I) de judiciis (Lib. II u. III), de causis (Lib. IV. u. V.) de praevidentiis ex urinis (Lib. VI u. VII).

Nephele, sie setzen sich in den von J. A. benützten und in seinem Werk abgebildeten Uringläsern ab; die Copie derselben in beistehender Figur veranschaulicht zugleich am deutlichsten die damalige Eintheilung der Sedimente.

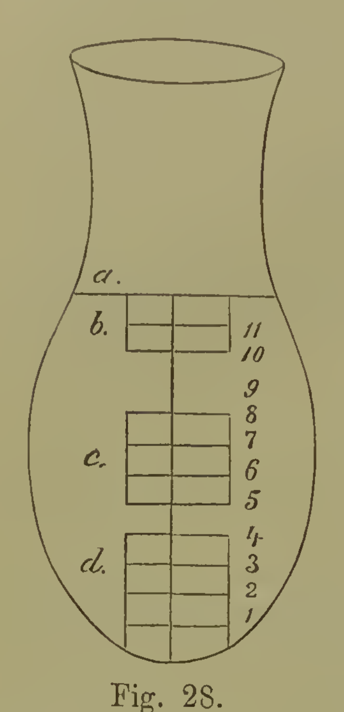


Fig. 28.

Uringefäss aus dem 13. Jahrhundert nach Joh. Actuarius mit den verschiedenen bei den Alten gebräuchlichen Sedimentbezeichnungen:
1—4 Hypostasis (Sedimentum),
5—8 Enaeorema (Sublimamentum),
10—11 Nephele (Nubecula) nach oben die Oberfläche des Urins bildend.

Das Aussehen dieser Sedimente ist höchst verschieden und war für den Arzt der damaligen Zeit von höchster Bedeutung, selbst die Luftblasen, die im Urin auftreten, waren Gegenstand eingehendster Berücksichtigung, ja Johannes Actuarius ging in dieser Beziehung soweit, dass er es für bemerkenswerth hält, ob die Blasen einzeln oder zu 2 oder 3 liegen, grösser oder kleiner sind etc.!

Der Harn des Gesunden hat nach J. A. folgende Eigenschaften: Farbe goldgelb bis croccusfarben, Harnbestandtheile in mittlerer Menge, Quantum dem der getrunkenen Flüssigkeit entsprechend, die Hypostase muss — der alte Hippocratische Satz — weiss sein, glattschlammig und gleichmässig; er darf weder Blasen noch einen gewölbten Bodensatz bilden und dem Glase nicht anhaften. Jede Abweichung von diesem Verhalten ist pathologisch; J. A. giebt im Einzelsten an, wie je nach dem Alter, der Jahreszeit, der Nahrung, der speciellen Krankheit die Harnbeschaffenheit sich ändert mit einer Genauigkeit, die staunenswerth ist, freilich auf der anderen Seite auch unbegreiflich erschiene, wenn wir uns nicht bei der Lectüre stets vergegenwärtigen müssten, dass die besseren Forscher, wie J. A., bei der absoluten Beschränktheit der Untersuchungsmittel auf Kleines und Kleinstes achten mussten, um aus solchen Veränderungen des Urins für das Verständniss der Alteration des Stoffwechsels und der Function der krank gewordenen Körperorgane Anhaltspunkte zu gewinnen. Dass hierbei lächerliche Schlüsse vorkommen, indem den harmlosesten Erscheinungen übertriebene Wichtigkeit beigelegt wurde, zeigt u. A. folgendes Beispiel[1]): Die Blasen im Urin sind nach J. A. die Zeichen eines fremden Pneumas; stehen dieselben nur an der Peripherie der Urinoberfläche, (Corona) und zwar in ununterbrochener Reihe, so bezeugt diess eine Kopfaffection und grossen Schmerz, schwächeren, wenn sie mehr zerstreut in der Corona stehen; je intensiver goldfarben die Blasen tingirt sind, um so vehementer der Kopfschmerz, der schwach ist oder ganz fehlt, wenn die Farbe der Blasen weiss ist. Dass die Blasen bis zur Oberfläche des Urins steigen, beweist, dass das Pneuma bis zum Kopf aufgestiegen ist[2]) u. s. w.!! Daneben finden sich aber wieder ganz zutreffende Bemerkungen, so: „der Harn des Diabeteskranken ist farblos, dünn, reichlich und frei von Hypostasen; doch vergesse man nicht, dass auch starkes Trinken, Diuretica, trockener Stuhl und Fieberkrisen den Harn reichlich machen; in der Zeit der Entscheidung der Krankheiten ist der Harn, ähnlich wie beim Diabetes, hell, dünn und wenig sedimentirend, auch der Urin von Hydropischen ist wässrig weisslich und reichlich, enthält aber dann ein „rohes“ (ἄπεπτον) verschiedenartiges Se-

[1]) De judiciis. Lib. II. Cap. 14.
[2]) De causis. Lib. II.

diment. Auch einige Beispiele aus dem Buche „de praevidentiis" seien hier angeführt: „bei mässig afficirtem Gehirn ist der Urin goldgelb, bei Erzeugung grösserer Hitze — der eigentlichen Entzündung — weinroth und fast blutig. Die Leber, von unmässiger Hitze afficirt, producirt goldgelben bis weinrothen, ja corinthrothen Harn, wie die unmässige Erkältung des Organs die Farbe des Urins bis in's Weisse verkehrt" u. s. w. Johannes Actuarius fühlte selbst nur zu sehr, wie unzulängliche Kenntnisse seine Zeit von der Zusammensetzung des Urins hatte, wie wenig befriedigend trotz gewissenhaftester Beachtung aller Details die hieraus abgeleiteten Schlüsse waren, und so hoch ihn und sein Buch die Medicin der folgenden Jahrhunderte stellte, so bescheiden dachte er selbst von seiner Leistung, wie eine wörtlich anzuführende Stelle im Epilog beweist: „illud autem intelligendum est, ejusmodi nostram praesentem disputationem veluti primitias quasdam esse in arte."

Es ist selbstverständlich, dass, wenn in den besten wissenschaftlichen Werken des Mittelalters die Farbe des Urins für das Bestehen gewisser Krankheitszustände als besonders charakteristisch hingestellt ist, damit Laien und ungebildeten Aerzten ein bequemes Mittel an die Hand gegeben war, ohne grosse Verstandesoperation Diagnosen zu stellen; es genügte ja die einfache Entscheidung, ob der Urin roth oder gelb aussehe, um diese oder jene Krankheit anzunehmen. Nimmt man noch dazu den Hang zum Aberglauben und zur Mystik jener Zeitepoche, speciell der Reformationszeit, so ist es nicht verwunderlich, dass die Uroscopie ein Privilegium von Gauklern und Charlatanen wurde. Und das Publicum fand damals, wie zum Theil noch heute, Gefallen daran, aus dem Urin die Krankheit und ihren Verlauf geweissagt zu bekommen [1]), so sehr auch die besseren Aerzte gegen diesen Missbrauch der Uroscopie eiferten. Besonders empört spricht z. B. Cordus [2]) darüber in seiner deutsch geschriebenen Abhandlung über den Harn und will eine „trew Warnung" geben vor dem „Trug des Harnsehens bei den herverlaufenen Landstreichern". Freilich was er neben seinen drastischen Expectorationen als Arzt über das Verhalten des Urins in Krankheiten schreibt, hat trotz des gelehrten Kleides keinen grossen wissenschaftlichen Werth, doch ist wenigstens das Eine erfreulich, dass Cordus in richtiger Würdigung des Schlendrians bei der Harnuntersuchung auf Exactheit in der Feststellung der physikalischen Eigenschaften des Harns dringt: das Gefäss, in dem er untersucht wird, soll ganz rein sein, der Harn darf nicht lange zuvor gelassen sein, nicht in Frost oder Hitze gestanden haben, nicht geschüttelt werden, der Kranke darf nicht vorher eine Arznei genommen haben, welche Harnbeschaffenheit und -Farbe beeinflusst. „Uebrigens solle man nie aus dem Harn allein ohne die übrige Untersuchung des Kranken sein Leiden beurtheilen wollen".

---

[1]) Interessant ist, dass der Charlatanismus unserer Tage auf dem Gebiete des Harnbeschauens es für gut findet, zum Schein wenigstens den wissenschaftlichen Mantel der mittelalterlichen Medicin umzuhängen. Man fühlt sich eigenthümlich berührt, wenn man in der „Urinkunde" der bekannten Wunderdoctorin Amalie Hohenester (Neu-Ulm, Stahl) vom „Zirkel" und „Nebel" der „Kleien"- und „Waizenmaterie" des Harns etc. und ihrer diagnostischen Bedeutung liest!

[2]) De urinis d. i. von rechter Besichtigungen des Harns und ihrem Missbrauch etwan durch D. E. Cordum Medicum gesetzet etc. Frankf. 1543.

Auch Paracelsus[1]) veröffentlichte ein Schriftchen über die Beschaffenheit des gesunden und kranken Urins, worin dieselbe benutzt wird, um auf die Digestion des Sulfur und Mercurius, ferner auf den von Paracelsus in der Pathologie so viel verwertheten „Tartarus“ und den „Rubinus“ Schlüsse zu machen.

Ein Spiegel seiner Zeit ist das Buch des Paracelsus'schen Anhängers, des schwindelhaften Goldschmieds und Laienarztes L. Thurneisser zum Thurn[2]). Trotz allen alchymistischen Unsinns weist das Buch doch auch bereits förmliche Regeln auf zur chemischen Untersuchung des Harns: derselbe wird destillirt, das erste und zweite Destillat gewogen, der Rückstand bestimmt etc. Auch ist darin eine, wenn auch primitive Methode zur Bestimmung des Volumgewichts des Urins (S. 85, 86) enthalten und die dazu benutzte Wage abgebildet.

Vergebens kämpfte u. A. mit höchst anerkennenswerther kritischer Schärfe und Skepsis gegen die alte, wie gegen die letzgenannte neue scheinbar wissenschaftlichere Methode, den Urin chemisch zu analysiren, der Marburger Wilh. Ad. Scribonius[3]). Indessen war die letztangeführte Art von Urinuntersuchung für die mystisch-alchymistischen Anschauungen jener Zeit zu verlockend, verführte gar zu bequem den Arzt zur Geheimnisskrämerei, zum Ausklügeln gewagtester Hypothesen, als dass nicht Skeptiker, wie Scribonius tauben Ohren predigten. So lehrte wieder 25 Jahre später in seinem „Urocriterium chymiatricum“ (Cap. II) Johannes Rhenanus[4]) je nach der Menge, der Spaltung oder dem Geruch des Urins auf den Schwefel-, Salz- und Mercurgehalt im Sinne der Lehren des Paracelsus schliessen: Der Schwefel sollte die obere, das Salz die mittlere Partie des Urins und das Enaeorema, der Mercur die unterste Schichte einnehmen, und ein ganzes Capitel handelt allein von der „urina tartari alcolisati“! Mit apodictischer Sicherheit giebt J. R. weiterhin an, wie aus dem Urin sich erkennen lasse, ob eine weibliche oder männliche Nachkommenschaft zu erwarten sei (Cap. X, 56), und wenn im Urin neben der gewöhnlichen Hypostase noch eine tiefergelegene erscheine, welche beim Schütteln deutlicher werde durch das Auftreten kleiner Blasen zwischen beiden Schichten, so sei dies ein „infallibile muliebris urinae signum“!! (Cap. I, 27). Ja selbst Davach de la Rivière hielt noch in seinem 1700 erschienenen umfangreichen bekannten Werk „le miroir des urines“[5]) ganz den alten Standpunkt fest, indem er 26 verschiedene Farben des Urins, von denen jede für einen besonderen Krankheitszustand, ja für ein specielles Temperament characteristisch sein sollte, genauestens unterschied und 20erlei Beimengungen annahm, die er in den folgenden 2 Distichen aufzählt (Cap. 5. S. 248):

„Circulus, ampulla, granum, nubecula, spuma,
Pus, punguedo, pilus, sanguis, arena, chymus.
Furfura, crinoides, squamae, partes atomosae
Sperma, cinis, sedimen, spiritus alta petens“!

Ganz unsinnig vollends ist, was die microscopische Untersuchung des

---

[1]) De urinarum ac pulsuum judiciis. Nissae Sylesiorum 1566.

[2]) Confirmatio concertationis etc. Berlin 1576. Buch VII. S. 55 ff.

[3]) Scribonii G. A. Idea medicinae secundum logicas leges c. inspectione urinarum. 1584. S. 11—58.

[4]) Johannes Rhenanus Urocriterium chymiatricum. Frankfurt 1609. 1614.

[5]) Le miroir des Urines, par lesquelles on voit et connoit etc. Paris 1700.

Urins im Anfang des vorigen Jahrhunderts zu Tage förderte[1]). Man glaubte Thierchen im Harn zu finden, welche die Krankheit des betr. Individuums sichtbar an sich trügen!

Im Gegensatz hierzu finden sich wenigstens bei einzelnen der Schriftsteller am Ende des 17. und im 18. Jahrhundert die ersten Anfänge naturwissenschaftlicher Auffassung der Uroscopie und das Bestreben, der Induction ein grösseres Recht, als der Tradition einzuräumen. So hält Horlacher[2]) die Salzigkeit des Urins für eine specifische Eigenschaft desselben, da er, auch wenn kein Salz gegessen worden sei, dennoch salzig erscheine; auch bringt er, wie Helmont, die Farbe des Urins mit dem Farbstoff der Fäces in Zusammenhang. Ferner ergab sich als Resultat des Erhitzens, Abdestillirens, Calcinirens, Auflösens des festen Rückstands etc. von Methoden, die hauptsächlich von Boerhave, F. Hoffmann u. A. ausgebildet wurden[3]), dass der Urin sicher Wasser und Kochsalz enthält, dass der in der Kälte entstehende Niederschlag beim Erhitzen sich wieder auflöst, dass die specifische Schwere des Urins von den festen Bestandtheilen desselben abhängt u. A. Auch gelang Dekkers[4]) erstmals der Nachweis von Eiweiss im Harn durch Erhitzen desselben und Zusatz von Säure, ferner in der Mitte des vorigen Jahrhunderts Dobson[5]) der Nachweis von Zucker im Harn von Diabetikern.

So war denn die Umwälzung vorbereitet, welche mit der Erstehung der modernen Chemie am Ende des vorigen Jahrhunderts auch in der Analyse des Harns sich vollzog. Der hochverdiente Scheele[6]) wies 1776 die Harnsäure, ferner den phosphorsauren Kalk im Urin nach; Cruikshank[7]) und fast gleichzeitig Foucroy und Vauquelin[8]) entdeckten 1799 den wichtigsten Bestandtheil des Urins, den Harnstoff.

Bei der Darstellung desselben verfuhren sie, wie Rouelle[9]) 1773 schon gethan, um seine „matière savonneuse“ zu gewinnen, die offenbar Harnstoff gewesen war: sie verdampften den Urin zum Syrup, extrahirten mit Alkohol und fanden in dem Extract den in Alkohol löslichen Harnstoff.

Rein gewonnen wurde der Harnstoff von Prout[10]), der denselben auch zuerst richtig analysirte. Die Synthese des Harnstoffs endlich aus Cyansäure und Ammoniak und damit „die erste künstliche Erzeugung eines organischen und zwar sogenannten animalischen Stoffes aus unorganischen Stoffen“ gelang der

---

[1]) Breslauer Sammlung der Natur- und Medicingeschichten. 1726. S. 512.

[2]) Methodus urinoscopiae etc. Ulm 1691.

[3]) Rega, H. Jos. Tractatus duo de urinis. p. II. de urinis ut signo (1733). Frankfurt u. Leipzig. 1761. (Boerhave oper. chemic. II).

[4]) Fr. Dekkers, exercitat. practicae 1726. Cap. V. signa purg. indic. 4. S. 229.

[5]) Med. Bemerkungen. Bd. VI, S. 248. Altenb. 1778.

[6]) Berzelius, Thierchemie. S 387.

[7]) Mémoire pour servir etc. Annales de Chimie. Tome 32. S. 85.

[8]) Ibid. S. 80 ff.

[9]) Ibid. S. 83. 87.

[10]) Schweigger's Journal. XXII. S. 449. Annals of philosophy 1818.

Meisterhand Wöhler's[1]) im Jahre 1828. Nachdem so der Harn der modernen Analyse erschlossen war, wurden in der Folgezeit der Reihe nach die heutzutage bekannten Bestandtheile des Urins aufgefunden und zahllose quantitative Untersuchungen des Secrets zur Lösung physiologischer und pathologischer Fragen gemacht. Die Ausführung dieser quantitativen Analysen war übrigens in grösserem Massstabe erst möglich, als die Titrirmethode mehr und mehr zur Geltung kam und speciell zur Bestimmung der Mengenverhältnisse der einzelnen Harnbestandtheile benutzt wurde. Selbstverständlich war in dieser Beziehung von unvergleichlicher Bedeutung die Auffindung einer Titrirmethode für die Feststellung der Ausfuhrgrösse des wichtigsten der Harnbestandtheile, des Harnstoffs. Eine solche verdankt die Wissenschaft Justus von Liebig[2]), welcher lehrte, dass verdünnte Harnstoffsolutionen durch eine Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd vollständig ausgefällt werden, und der kleinste Ueberschuss jenes Salzes bei Zusatz von kohlensaurem Natron durch einen leicht an der Färbung erkennbaren Niederschlag von gelbem Quecksilberoxyd angezeigt wird. Diese Methode zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs im Urin ist heute noch allgemein gebräuchlich und hat sich Liebig damit ein nicht hoch genug anzuschlagendes Verdienst erworben, indem es nunmehr möglich war, mit Hülfe jener rasch auszuführenden chemischen Operation die Details der Harnstoffausfuhr zu physiologischen und klinischen Zwecken eingehend zu studiren und einen besseren Einblick in die Stoffwechselverhältnisse überhaupt zu gewinnen. Jetzt erst war ein Mittel gegeben, den zuerst von Liebig ausgesprochenen Satz[3]), dass „die Quantität der in einer gegebenen Zeit umgesetzten Gebilde durch den Stickstoffgehalt des Harns messbar sei“, auf seine Richtigkeit zu prüfen. Diese wenig Zeit raubende Harnstoffbestimmungsmethode gestattete nämlich, grössere Versuchsreihen an Thieren und Menschen in Bezug auf die Stickstoffausscheidung bei gleichen Lebensbedingungen anzustellen und so die Zufälligkeiten und groben Fehler aus den Resultaten der seitherigen Stoffwechselversuche und Harnstoffbestimmungen auszuschliessen. In der That erschien denn auch kurz nach der Auffindung der neuen Harnstofftitrirmethode durch Liebig die grundlegende Arbeit Bischoff's[4]), worin zum ersten Male die Harnstoffausscheidung in ihrer Abhängigkeit von der Menge und Qualität der Nahrung etc. auf physiologischem Gebiete wissenschaftlich verfolgt und festgestellt wurde. Ebenso wurde bereits noch in den fünfziger Jahren eine Reihe von Arbeiten über die Harnstoff- und Stickstoffausfuhr in Krankheiten publicirt.

Indessen blieb die Lückenhaftigkeit, die diesen ersten auf pathologischem Gebiete erschienenen Harnanalysen anklebte, den besseren

---

[1]) Poggendorf's Annalen. Bd. XII. 1828.

[2]) Annalen der Chemie u. Pharmacie. LXXXV. 3. 1853.

[3]) Thierchemie. 1842. S. 521.

[4]) Ueber den Harnstoff als Maass des Stoffwechsels. Giessen 1853.

Forschern nicht verborgen. Was nutzten die Angaben, dass dieser oder jener Stoff bei einer bestimmten Krankheit in grösserer oder geringerer Menge ausgeschieden wurde, wenn nicht auf den Stoffwechsel bei den betreffenden Kranken im Allgemeinen Rücksicht genommen wurde, wenn nicht aus der Grösse der Ausscheidung aller oder wenigstens der wichtigsten Stoffwechselproducte im Harn ein Rückschluss auf die Veränderung des Stoffwechsels im Organismus unter den speciellen pathologischen Verhältnissen möglich war? Mit einem gewissen Recht konnte daher C. G. Lehmann, der um die Entwicklung der physiologischen Chemie verdiente Forscher, im Anfang der fünfziger Jahre das vernichtende Wort sprechen: „Besser ist es, die Schiffe, die uns bis jetzt auf manchen Irrfahrten geleitet und uns endlich auf festen Boden geführt haben, hinter uns zu verbrennen!“ [1]) Aus dem Nebel verschwommener Hypothesen früherer Jahrhunderte und sorgfältiger, aber einer bestimmten systematischen Anordnung entbehrender Analysen der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts ist immer klarer das Ziel hervorgetreten, dem wir zuzusteuern haben. Da die Analyse des vom gesunden Organismus ausgeschiedenen Harns für die richtige Beurtheilung der Frage, wie in jenem die chemischen Processe verlaufen, zweifellos das brauchbarste Material liefert, so muss von dieser Basis stets ausgegangen werden und ist zuversichtlich zu hoffen, dass mittelst der Harnanalyse auch ein besserer Einblick in die Stoffwechselverhältnisse des kranken Organismus gewonnen werden wird. Freilich kann dieser Erfolg nur dann erwartet werden, wenn daneben auf die Nahrung, die Temperatur, das Körpergewicht u. A. Rücksicht genommen wird und die Versuchsanordnung eine derartige ist, dass die unter pathologischen Verhältnissen gelieferten Stoffwechselproducte mit den physiologischen wirklich verglichen werden können, wenn weiterhin die Analysen möglichst zahlreich und die betreffenden einer bestimmten Krankheit angehörenden Einzelfälle möglichst wenig complicirt sind.

Es braucht nicht weiter ausgeführt zu werden, wie viel Hindernisse hierbei zu überwinden sind, wie namentlich daraus Schwierigkeiten für die richtige Beurtheilung der Sachlage erwachsen, dass zum Theil vorher ganz unberechenbare Vorgänge in den Krankheitsprocess eingreifen und diesen in unerwarteter Weise beeinflussen. Um derartigen Misslichkeiten vorzubeugen, hat man deshalb in neuerer Zeit mehrfach das Thierexperiment für jenes Feld der physiologisch-pathologischen Chemie herangezogen. Gelingt es uns, am Thiere der in Frage stehenden Krankheit ähnliche oder gar gleiche pathologische Zustände experimentell hervorzurufen, so besitzen wir damit ein Mittel, die Bedingungen, unter welchen der Krankheitsvorgang und die davon abhängigen Stoffwechselveränderungen verlaufen, ungestört zu beobachten, zu analysiren und eventuell auch im Interesse des Studiums der Krankheitsprocesse nach dieser oder jener Richtung hin willkürlich

---

[1]) Lehrb. d. physiol. Chemie. II. S. 462.

zu modificiren. Wir wollen uns nicht verhehlen, dass wir trotz zahlreicher in diesem Sinne angestellter Versuche und Harnanalysen bei der Mehrzahl der Krankheiten von der Kenntniss ihrer Stoffwechselverhältnisse, von einem Verständniss der Art und Weise, wie der kranke Organismus in chemischer Beziehung auf die in ihm zur Wirkung gelangten Schädlichkeiten reagirt, noch weit entfernt sind. Aber der Weg, auf dem wir jenem Ziele entgegenstreben, darf wohl als der richtige bezeichnet werden und die Hindernisse, die auf demselben da und dort das Fortschreiten erschweren, können uns nicht abhalten, die sicher zum Ziele führende Bahn unbekümmert weiterzuverfolgen.

Allgemeiner Theil.

Capitel I.

Physiologie und Pathologie der Absonderung des Harns.

I. Physiologie der Absonderung des Harns in den Nieren.

Dass die Nieren die Organe sind, in welchen der Urin abgeschieden wird, war schon der ältesten Medicin nicht zweifelhaft. Nach Hippocrates[1]) besitzen die Nieren Drüsen, da die einfliessende Flüssigkeit nicht von den Nieren aufgesaugt wird, sondern in die Blase abfliesst; reissen die Venen der Niere, so wird Blut mit dem Urin abgeschieden[2]). Die Beweisführung für diese Facta stand aber bei den Alten sowohl, als bei den Schriftstellern der neueren Medicin auf dem primitivsten Standpunct. Lesen wir doch noch bei A. von Haller[3]): „dass in den Nieren der Harn abgesondert wird, zeigt die Sache selbst, da er durch Druck aus seinen Kanälchen gemolken werden kann.“ Erst später wurde der directe Nachweis geliefert, dass die Nieren wirklich die Harnabsonderungsorgane darstellen, indem man beobachtete, dass bei angeborenem Mangel beider Nieren und ebenso bei Exstirpation beider Nieren im Thierexperiment die Urinsecretion aufhört. Die feineren bei der Harnabscheidung in Betracht kommenden Details endlich, die Entscheidung der Fragen, welche Theile der Nieren die Harnsecretion speciell besorgen, ob die verschiedenen Bestandtheile des Urins verschiedene Absonderungsstätten in der Niere besitzen, ob sie specifische Producte der Nierenthätigkeit darstellen, u. A. hat überhaupt erst die Physiologie der letzten Jahrzehnte in Angriff genommen und ist die Lösung der dabei in Betracht kommenden Probleme bis jetzt nur theilweise gelungen.

Die anatomische Untersuchung der Niere ergiebt als makroskopisch unterscheidbare Bestandtheile des Organs: die nach der

[1]) περι αδενων (Sect. III. S. 271).

[2]) περι των εντος παθων. Sect. V. S. 540.

[3]) Grundriss der Physiol. ed. Leveling. S. 452.

Peripherie hin liegende Rindensubstanz und die nach dem Hilus sich erstreckende heller gefärbte Marksubstanz; den Uebergang zwischen beiden bildet die Grenzschicht Henle's, von welcher aus in die Rinde hinein bis nahe an deren Oberfläche feine Markstreifen sich erstrecken, die „Markstrahlen". Physiologisch sind die einzelnen Componenten der Nierensubstanz im Grossen und Ganzen von einander unterschieden als Harn absondernde und Harn ableitende Theile. Als letztere gelten die geraden Harnkanälchen, als erstere die Henle'schen Schleifen und die gewundenen Harnkanälchen mit einem Endstück, der von Joh. Müller entdeckten Kapsel, welche aus einer structurlosen, auf der Innenfläche mit plattem Epithel versehenen Membran besteht. Sie nimmt bekanntlich in sich eine eigenthümlich angeordnete Gefässvorrichtung auf, die Malpighi'schen Knäuel, welche für die Function der Niere von höchster Bedeutung sind.

Die zuführenden Arterienästchen dringen zwischen den Markstrahlen in die Rindensubstanz ein und geben kleine Zweige (Vasa afferentia) zu den Müller-schen Blasen ab, durchbohren die Wand der letzteren und zerfallen, indem sie sich wiederholt theilen, in kleine Gefässläppchen. Die gesammten Gefässauflösungen des Knäuels vereinigen sich dann schliesslich wieder zu einem einzigen Gefäss, dem Vas efferens, welches, je nachdem es aus den peripher gelegenen oder aus den der Grenzschicht zunächst gelegenen Müller'schen Kapseln kommt, in verschiedener Weise capillar wird. Was die ersteren, die peripher gelegene Vasa efferentia betrifft, so lösen sich dieselben, nachdem sie die Kapseln verlassen, rasch in den Rindencapillaren auf; dagegen treten die Vasa efferentia, welche den der Grenzschicht zunächst gelegenen Malpighi'schen Knäueln entstammen, in jene ein und verlaufen zwischen den hier gelegenen geraden Harnkanälchen und Henle'schen Schleifen büschelförmig abwärts in der Richtung nach den Papillen als A. rectae spuriae, um sich in das Capillarnetz der Tubuli recti des Marks aufzulösen.

Ausser den eben geschilderten Gefässen, welche alle erst capillar werden, nachdem sie die Gefässknäuel gebildet haben, giebt es auch noch andere directe arterielle Zuflüsse des Capillarsystems der Niere, deren Blut die Müller'schen Kapseln nicht passirt. Dies sind erstens die vielbestrittenen A. rectae verae, welche in der Region zwischen Mark und Rinde aus den Arcus arterios. oder den Vas. afferent. entspringend centralwärts verlaufen und sich in ihrer Auflösung zu Capillaren ähnlich den A. rectae spuriae verhalten, zweitens sind es Gefässäste, welche eine solche directe Versorgung des Capillarnetzes auch in der Rinde zu Stande bringen, indem sie aus den Vasa afferentia oder schon aus deren Mutterzweigen in den Markstrahlen (Aa. radiatae) abgehen, um ohne Passirung der Kapseln zur Rindenoberfläche zu steigen und hier das Capillarnetz der Rinde mitzubilden Dieses selbst bezieht sein Blut theils aus den letztgenannten directen arteriellen Bahnen, theils aus den Aa. efferent., theils endlich aus den arteriellen Gefässen der Nierenkapsel, speciell der A. suprarenalis, so dass nach Unterbindung der A. renalis die Blutzufuhr zur Nierensubstanz nicht aufhört, im Gegentheil noch so ergiebig sein kann, dass die Harnabsonderung fortdauert (M. Herrmann[1]). Auch von dem Ureter her, von den A. spermaticae aus, müssen noch Communi-

[1]) Sitzungsber. der Wiener Acad. Bd. 45. S. 325. 1861.

cationen mit dem Nierengefässsystem bestehen (Litten[1]), da nach gleichzeitiger Unterbindung der A. und V. renalis das erst anämisch gewordene Organ bald blutig anschwillt, nicht nur, wenn die Nierenkapsel (mit ihrer arteriellen Versorgung von der A. suprarenalis her) intact ist, sondern auch nachdem dieselbe von dem Organ vollständig abgezogen ist, während das letztere anämisch wird und keine Volumvermehrung mehr zeigt, wenn die Kapsel abgezogen und zugleich der Hilus (A. und V. renalis und Ureter) unterbunden wird (Litten).

Aus dem Voranstehenden erhellt, dass die Quellen für die Blutzufuhr zur Niere sehr reichhaltige sind und dass die Circulationsverhältnisse im Glomerulus (der Blutdruck und die Blutgeschwindigkeit) und damit auch die Harnsecretion (s. u.) durch collaterale Blutzuflüsse von den verschiedensten Seiten her beeinflusst werden können. So wird beispielsweise bei einer Verengerung jener directen arteriellen Bahnen offenbar ein stärkerer Blutzufluss zum Glomerulus möglich sein und umgekehrt. Ausserdem ist klar, wie bei pathologischen Affectionen der Niere die mit diesen verbundene Circulationsbehinderung und mangelhafte Ernährung des Organs trotz beträchtlicher anatomischer Veränderungen bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden kann.

Mit der beschriebenen Anordnung der Gefässe in den Müller-schen Kapseln steht nun die Absonderung des Harns im engsten Connexe. Da der Harn, das Secret der Niere, eine wässrige Lösung von Salzen und specifischen organischen, meist stickstoffhaltigen Stoffen darstellt, so haben wir den Vorgang seiner Absonderung in 2 gesonderten Theilen abzuhandeln, nämlich als Absonderung der specifischen Bestandtheile und als Absonderung des Wassers in den Nieren. Die erstere ist bereits im I. Theile des Buches vielfach besprochen und bedarf desswegen hier nur kurzer Erwähnung[2]).

Im Allgemeinen ist es für den Harnstoff, den wesentlichsten der specifischen Harnbestandtheile, nach dem Resultate der vorliegenden Untersuchungen entschieden, dass er ohne Betheiligung der Nieren im Körper gebildet und von diesen nur einfach ausgeschieden wird, wenn auch die letzteren selbst, wie andere Organe des Körpers daneben wahrscheinlich selbstthätig sich an der Bildung des Harnstoffs betheiligen. Dasselbe gilt für die Harnsäure, da nach Pawlinoffs[3]) Untersuchungen nach Verschluss der Nierengefässe die reichlichen Ansammlungen von Harnsäure in den verschiedensten Theilen des Körpers erzielt werden, wie sie nach Ureterenunterbindung regelmässig sich vorfinden. Auch die Hippursäure, welche neuerdings durch die interessanten positiven Versuche von Schmiedeberg und Bunge[4]) über die Bildung der gepaarten Säure in der ausgeschnittenen

---

[1]) M. Litten, Ueber den hämorrhagischen Infarct. Berlin 1879.

[2]) In wie weit die Abscheidung jener Stoffe mit den später zu erörternden pathologischen Zuständen in engerem Zusammenhang steht, wird am geeigneten Ort näher erörtert werden.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 62. 1875. S. 74.

[4]) Arch. f. experim. Pathol. Bd. 6. S. 233. 1876.

Hundeniere, in der Niere selbst producirt zu werden und damit gegenüber den anderen specifischen Harnbestandtheilen besonders gestellt zu sein schien, wird nicht ausschliesslich in den Nieren gebildet. Es geht dies aus den älteren Versuchen von Hallwachs und Kühne[1]) und ebenso aus den neuesten von W. Salomon[2]) hervor, welcher bei nephrotomirten Kaninchen Hippursäurebildung ausserhalb der Nieren nachwies.

Während also bei der Absonderung der specifischen Harnbestandtheile den Nieren im Wesentlichen die Function eines Excretionsorgans und jedenfalls nur in ganz untergeordneter Weise die Aufgabe zukommt, die Bildungsstätte für jene Stoffe abzugeben, kann bei der Absonderung des Harnwassers und der gelösten unorganischen Salze im Harn selbstverständlich überhaupt nur von Ausscheidung die Rede sein. Die anatomische Anordnung der Blutgefässvertheilung in den Müller'schen Kapseln: speciell die gegenüber der Weite der Vasa afferentia relative Enge der Vasa efferentia und ihr Uebergang in die Capillaren jenseits des Glomerulus, die Auflösung der in die Kapsel eingetretenen Vasa afferentia in feinste Arterienzweige vom Caliber feiner Capillaren, welche im Vergleich zu dem nicht gespaltenen Vas afferens eine verhältnissmässig sehr grosse Oberfläche repräsentiren, endlich die Einrichtung, dass der Blutstrom in den Malpighi'schen Knäueln lediglich durch Capillarwand und die äussere Epithelialbekleidung vom Drüsenkanale getrennt ist — Alles diess vereinigt sich, um nicht nur den Gefässknäueln die Rolle der Harnabsonderung zuzuweisen, sondern diese letztere auch im Wesentlichen als einen einfachen Filtrationsvorgang erscheinen zu lassen. Bekanntlich hat denn auch Ludwig mit seinen Schülern durch eine grosse Zahl ausgezeichneter Untersuchungen dieser Auffassung eine feste experimentelle Stütze verliehen. Durch künstlich erzeugte Herabsetzung des Aortendrucks, z. B. durch starke Blutentziehungen, kann die Harnmenge auf die Hälfte und darunter herabgedrückt, ebenso durch die Durchschneidung des Halsmarks vermindert, ja bis auf Null gebracht werden, während umgekehrt eine Steigerung des Aortendrucks, so die Ligatur mehrerer grösserer Arterien die Harnabsonderung ganz beträchtlich emporhebt. Die ausschliessliche Abhängigkeit der Wasserabsonderung von dem Blutdruck und die Deutung des Vorgangs der Urinabscheidung als Filtrationsprocess galt daher auch bis vor Kurzem als einzig richtig. Neuerdings hat aber R. Heidenhain gewichtige Bedenken gegen die Filtrationslehre erhoben[3]) und in klarer überzeugender Weise die jener Anschauung anhaftenden Mängel beleuchtet. Seine Auseinandersetzungen gipfeln in dem Grundsatz, dass „nicht der Druck des Blutes in den Knäuelgefässen, son-

---

[1]) Göttinger gelehrte Anzeigen. 1857. S. 129.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 3. S. 365. 1879.

[3]) Vgl. seine verschiedenen früheren Aufsätze und Handb. der Physiologie, herausg. von L. Hermann. Bd. 5. S. 309 ff. 1880.

dern seine Geschwindigkeit es sei, welche die Secretionsgeschwindigkeit des Harnwassers bestimmt[1]."

Er macht vor Allem darauf aufmerksam, dass nicht in allen Fällen, wo der Druck im Glomerulus wächst, auch die Harnmenge entsprechend zunimmt; namentlich ist das letztere nicht der Fall, im Gegentheil eine Abnahme des Harns die Folge, wenn durch Verengerung bezw. Verschliessung der Nierenvene bei gleichbleibendem arteriellen Zufluss der Druck in den Knäuelgefässen steigt. Diese Steigerung ist allerdings etwas compensirt durch die Vertheilung des Drucks auf die directen arteriellen Bahnen und wird auch durch venöse Stauung in der Grenzschicht das Lumen der hier liegenden Harnkanälchen so verengt, dass der Harnfluss gehemmt erscheint; trotz alledem wird dadurch nichts daran geändert, dass aus der Verengung der Nierenvenen nothwendig eine Erhöhung des Drucks im Glomerulus resultiren muss, und dass die jener Verengung unverzüglich folgende Verminderung der Harnmenge mit den Consequenzen des Filtrationsgesetzes im Widerspruch steht. Ist der Blutdruck durch vermehrten arteriellen Zufluss gesteigert, so erscheint damit nicht nur der Druck im Glomerulus, sondern auch die Blutgeschwindigkeit in demselben erhöht; beide Momente also können, jedes für sich, Ursache der gesteigerten Harnabscheidung sein. Bei der Drucksteigerung dagegen, welche auf verminderten venösen Abfluss erfolgt, ist die Blutgeschwindigkeit sicher nicht erhöht, sondern vermindert, während der Blutdruck im Glomerulus vermehrt ist; wie oben erwähnt, fällt aber hierbei trotz jener Erhöhung des Drucks die Harnmenge, so dass, wie Heidenhain gewiss für diesen Fall mit Recht folgert, die Blutgeschwindigkeit nicht der Druck im Glomerulus das Wesentliche für den Vorgang der Wasserabsonderung ist.

Die weitere Consequenz dieser Annahme ist, dass die Wasserabscheidung in den Nieren „auf einer activen Thätigkeit der Zellen der Knäuelgefässe beruht, deren Maass durch die Menge des in der Zeiteinheit sie tränkenden Blutes bestimmt wird[2]."

Für eine solche active Thätigkeit der Glomeruluszellen sprechen nicht nur die Analogieen mit dem Verhalten anderer Drüsen, deren keine nach einfachen Filtrationsgesetzen arbeitet, sondern vor allem auch gewisse Thatsachen, welche auf eine Epithelialthätigkeit bei der Harnsecretion direct hinweisen, so das unbestreitbare Factum, dass bei stärkerer Wasserzufuhr zum Blut, trotzdem dass dadurch der Blutdruck nicht steigt, die Harnmenge bekanntlich beträchtlich zunimmt, ferner die Fähigkeit der Glomerulusepithelien, dem Serumalbumin den Durchtritt zu verwehren, wie dies durch die neuesten Versuche Posner's[3], der durch Kochen der frisch ausgeschnittenen Nieren in den Kapseln keine Gerinnung der Flüssigkeit zu Stande brachte, endgiltig entschieden ist.

Uebrigens scheinen neben den Glomerulusepithelien auch die Epithelien

---

[1]) l. c. S. 319.

[2]) l. c. S. 331.

[3]) Virchow's Arch. 1880. Bd. 79. S. 311.

der Harnkanälchen bei der Wasserabscheidung wenigstens in untergeordnetem Masse betheiligt zu sein. M. Nussbaum[1]) fand bei seinen Versuchen an Amphibien, deren Knäuelgefässe von den Nierenarterien versorgt werden, während die Capillaren der Harnkanälchen von der V. renalis advehens (Nierenpfortader) theilweise ihr Blut beziehen, dass nach Unterbindung der Nierenarterie die Harnsecretion stockt, nach gleichzeitiger Injection einer 10 pCtigen Harnstofflösung rasch wieder in Gang kommt. Der Harnstoff wirkt also hierbei diuretisch und dasselbe darf nach dem vorliegenden Material auch für die harnsauren Salze und gewisse anorganische Salze angenommen werden; d. h. die Fähigkeit der Epithelien der Harnkanälchen, sich an der Wasserabscheidung unter Umständen zu betheiligen, wird durch jene „harnfähigen" Substanzen angeregt.

Aber nicht nur für die Wasserabscheidung ist eine active Thätigkeit der Epithelzellen wahrscheinlich; in noch höherem Grade drängt sich die Annahme einer solchen für die Absonderung der festen Bestandtheile des Harns als unabweislich auf.

Bekanntlich hat Ludwig in strenger Durchführung der Filtrationshypothese angenommen, dass im Glomerulus das Wasser und die gesammten festen Bestandtheile des Harns stark diluirt abgeschieden werden, und dass dieser verdünnten Lösung bei ihrem Durchtritt durch die Harnkanälchen von dem eben durch jene Transsudation im Glomerulus concentrirter gewordenen Blute bezw. der die Harnkanälchen umspülenden Lymphe Wasser entzogen werde, wodurch die Harnflüssigkeit sich mehr und mehr concentrire. Dieser Annahme stehen nun aber sehr gewichtige Bedenken entgegen: Heidenhain berechnet, dass, die Filtration des Harnstoffs im Glomerulus vorausgesetzt, nicht weniger als 68000 Ccm. Flüssigkeit im Tage in den Harnkanälchen wieder zur Absorption gelangen müssten! Ausserdem ist bekanntlich das specifische Gewicht des Urins unter Umständen mehr als doppelt so hoch, wie die Dichte des Blutes. Dagegen sprechen auf der anderen Seite für eine durch active celluläre Thätigkeit bedingte Secretion der festen Harnbestandtheile nicht nur Wahrscheinlichkeitsgründe, sondern die verschiedensten experimentellen Thatsachen. Speciell ergaben die bekannten Versuche von Heidenhain[2]) mit Injection von indigschwefelsaurem Natron ins Blut, dass die Ausscheidung des Indigoblaus in den Harn nie in den Malpighi'schen Kapseln, sondern nur durch die Zellen der Tubuli contorti und theilweise auch der Henle'schen Schleifen geschieht. Ein ähnliches Resultat erzielte er bei Einspritzungen von harnsauren Salzen[3]), indem auch diese nicht in den Kapseln, sondern in den Harnkanälchen gefunden werden. Was für das Indigblau und die harnsauren Salze erwiesen ist und auch bei Abscheidung von Gallenfarbstoff und Blutfarbstoff beobachtet wurde[4]), gilt höchst wahrscheinlich ebenso für die übrigen festen Bestandtheile des Harns, nämlich: dass die Epithelien speciell diejenigen der gewundenen Harnkanälchen durch active Thätigkeit die genannten Stoffe der umgebenden Lymphe entziehen und an die Flüssigkeit in den Harnkanälchen abgeben.

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 16. S. 139. 1878.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 9. S. 1. 1875.

[3]) Ibid. S. 142.

[4]) s. Heidenhain, Handb. d. Physiol. l. c. S. 351.

Während, wie oben angegeben, die Secretionsthätigkeit der Epithelien durch die Anwesenheit harnfähiger Substanzen angespornt wird und wahrscheinlich um so lebhafter sich gestaltet, je grösser die Blutgeschwindigkeit im einzelnen Falle ist und je mehr Wasser und harnfähige Substanzen zugeführt und wieder abgeleitet werden, so existiren auch Erfahrungen, welche darauf hindeuten, dass unter bestimmten Verhältnissen die arbeitenden Zellen erlahmen, beziehungsweise functionsunfähig werden.

Von physiologischer Seite ist beobachtet, dass bei übermässig gesteigerter Secretion von Indigblau die dazu beanspruchte Thätigkeit der Epithelien schliesslich Noth leidet (Heidenhain) und weiterhin, dass nach vorübergehendem Arterienverschluss die Harnsecretion längere Zeit ausbleibt (R. Overbeck[1]), höchstwahrscheinlich, weil die Epithelien durch den vorübergehenden Sauerstoffmangel functionsunfähig geworden sind; sie secerniren dann nicht nur weniger Wasser, sondern gestatten jetzt auch, entgegen ihrer gewöhnlichen Function, dem Serumalbumin den Durchtritt.

Auch die klinischen Thatsachen reden der im Vorangehenden näher erörterten Auffassung entschieden das Wort. Im Anschluss an die letztgenannte Functionsunfähigkeit des Glomerulusepithels sei zunächst erwähnt, dass anatomische Veränderungen des Glomerulusepithels in neuester Zeit von verschiedenen Forschern, am eingehendsten von Langhans[2]) bei Nephritis, beschrieben wurden, wodurch die Albuminurie, das wesentliche Attribut dieser Krankheit, ihre natürliche Basis findet. In demselben Sinne kann die Pathogenese der Albuminurie bei Stauungszuständen mit Herzschwäche („Stauungsniere") aufgefasst werden: wie im Experiment durch mangelhafte Sauerstoffzufuhr verschiedene Drüsenepithelien „ersticken", d. h. ihre Erregbarkeit einbüssen, oder ihre Thätigkeit zeitweise ganz einstellen, so leidet auch unter jenen pathologischen Verhältnissen die Ernährung des Glomerulusepithels und damit seine Fähigkeit, das Serumalbumin von dem Durchtritt in die Müller'sche Kapsel abzuhalten und zu assimiliren; es tritt Albuminurie mässigen Grades auf, welche in kurzer Zeit, oft in 24 Stunden, verschwinden kann, wenn durch Digitalis der arterielle Blutzufluss hergestellt und damit den Epithelien Sauerstoff in genügender Menge zugeführt wird. Damit kommt es dann auch wieder zur Abscheidung reichlichen Wassers, während in der Zeit der Stauung mit der Albuminurie eine Stockung der Diurese einherging. Nach dem, was oben über die Wassersecretion im Glomerulus erörtert wurde, könnte man hierin eine Bestätigung der Ansicht finden, dass die Grösse der Wasserabscheidung von der Energie der Epithelzellenthätigkeit abhängt. Allein für diese specielle Seite der Theorie dürften gerade die erwähnten der Pathologie entnommenen Fälle wenig entscheiden, weil hierbei, wie gewöhnlich, die Verminderung

[1]) Sitzungsber. d. Wiener Acad. Bd. 47. S. 219. 1863.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 76. S. 85. 1879.

der Blutgeschwindigkeit und Epithelveränderung in Folge mangelhafter Blut- bezw. Sauerstoffzufuhr mit einer Blutdruckverminderung gleichmässig Hand in Hand geht und letztere in solchen Fällen mit demselben Recht für die Abnahme der Diurese verantwortlich gemacht werden könnte, wie die mangelhafte Geschwindigkeit der Blutströmung.

Schade, dass die Fälle von Thrombose der V. renalis so selten und so ungenau beobachtet sind; hierdurch würde sich am ehesten erweisen lassen, ob die Geschwindigkeit des Blutes oder der Druck als das bestimmende Moment für die Wasserabsonderung zu betrachten ist. Freilich in weitaus der Mehrzahl der Fälle von Verstopfung der Nierenvenen handelt es sich um eine Complication einer Nierenerkrankung, welche selbst schon die Harnsecretion in eigenartiger Weise beeinflusst, oder um eine marantische Thrombose mit tief gesunkener Herzenergie. Dagegen kommen Fälle von Thrombose der V. cav. ascendens oberhalb der Einmündung der Nierenvenen vor, bei welchen die Herzthätigkeit unbeeinflusst ist. Einen solchen Fall hat Bartels[1]) beobachtet und dabei ausdrücklich auf die Harnsecretionsverhältnisse geachtet. Der Kranke, an Visceralsyphilis leidend, zeigte cyanotisches Oedem der Unterextremitäten und enorme Erweiterung der Hautvenen am Bauch; bei der Section fand sich Thrombose der Cava inferior. Die Menge des eiweisshaltigen Harns, den der Pat. während der Beobachtungszeit entleerte, war reichlich (durchschnittlich 1640 p. d.) bei niedrigem specifischem Gewichte (1011 bis 1013). Ein anderes Beispiel von Thrombose der Nierenvenen ist von Nottin[2]) mitgetheilt. In diesem Falle erkrankte die betreffende Person plötzlich und entleerte den folgenden Tag nur wenige Tropfen stark eiweisshaltigen Urins, woran sich Anurie und am 5. Tage Hämaturie anschloss, um erst am 8. Tage einem weniger spärlichen, blutigen Urin Platz zu machen. Die Symptome dieses Falls stehen mit denjenigen des Experiments im Einklang und wäre die Beobachtung ein ziemlich reines Analogon dessen, was im Thierversuch geschieht, wenn nicht in den Nieren neben der Schwellung und den Blutungen auch 4 Infarcte sich gefunden hätten, über deren Herkunft nichts Sicheres bekannt wurde. Dagegen steht die Beobachtung Bartels mit den experimentellen Resultaten im Widerspruch. Sie spricht vielmehr entschieden zu Gunsten der Filtrationstheorie, welche im Blutdruck, der in diesem Falle aus den oben erörterten Gründen im Glomerulus gesteigert sein muss, das die Wasserabscheidung beherrschende Moment sieht. Indessen muss zugegeben werden, dass das Experiment hier viel sichere Schlüsse zulässt, als die klinische Beobachtung mit ihren complicirten, das Beobachtungsresultat trübenden Nebenumständen, dass reichlicher Wassergenuss, etwaige Medicamente, vielleicht auch theilweise Resorption der Oedeme, vor allem aber die Entwicklung eines genügenden Collateralkreislaufs mit von Einfluss auf die Wasser-

---

[1]) Nierenkrankheiten. S. 39. 1875.

[2]) Krankengesch. s. Ebstein, Nierenkrankh. S. 319.

abscheidung gewesen sein konnten. Indessen ist von alledem in der Krankengeschichte Bartels Nichts bemerkt und daher ihre Mitwirkung nur theilweise zur Erklärung zu verwerthen. Unter allen Umständen aber ist dieser Fall nicht geeignet, die Heidenhain'sche Hypothese der Wassersecretion in ihrer strengen Fassung zu stützen. Zu einer so strengen Fassung, d. h. dass die Wasserabscheidung lediglich auf einer activen Thätigkeit der Zellen der Knäuelgefässe beruhe, sehe ich übrigens auch im Allgemeinen keinen Zwang, im Gegentheil scheint mir nichts Wesentliches entgegenzustehen, neben jener zweifellosen activen Betheiligung der Zellen an dem Process der Wasserabscheidung zugleich in dem Blutdruck ein diese Function der Zellen mechanisch unterstützendes Moment anzuerkennen.

Dagegen sind, wie ich glaube, die auf den bekannten Versuchsresultaten basirenden Auseinandersetzungen Heidenhain's über die Function der Epithelien der Harnkanälchen zur Abscheidung der festen Harnbestandtheile so klar und so nach allen Richtungen hin beweisend, dass ich deren allgemeine Annahme nur für eine Frage der Zeit halte. Ausser den oben angeführten physiologischen Daten sprechen für die Richtigkeit derselben auch die klinischen Erfahrungen. Um nur Eines anzuführen, so ist bei Nierenkranken die Harnstoffausfuhr eine beschränkte gegenüber derjenigen bei Gesunden, die ganz entsprechend den Kranken genährt wurden, trotzdem die Wasserabscheidung bei beiden ziemlich dieselbe ist oder beim Gesunden sogar noch hinter der Harnmenge des Kranken zurücksteht. So schied ein Nephritiker auf meiner Klinik [1]) aus:

am 1. Tag 1310 ccm. Harn mit 26,2 grm. Harnstoff gegenüber der gesunden Controlperson, welche 1170 ccm. Harn mit 40.3 grm. Harnstoff lieferte;

am 2. Tag 1200 ccm. Harn mit 25,2 grm. Harnstoff gegenüber der gesunden Controlperson, welche 1150 ccm. Harn mit 33,3 grm. Harnstoff lieferte.

Das deutet doch zweifellos darauf hin, dass die Harnstoffausscheidung von einem andern Factor abhängt, als die einfache Wasserausscheidung und wüsste ich für dieses Verhalten keine natürlichere, befriedigendere Erklärung, als dass bei dem Nephritiker die degenerirten Epithelien der Harnkanälchen die Ausscheidung des Harnstoffs nicht mehr genügend bewerkstelligen konnten. Wir werden bei der Lehre der Urämie nochmals auf diesen Punkt zurückzukommen haben.

Von klinisch-praktischer Bedeutung ist endlich noch der Einfluss, welchen das Nervensystem auf die Harnabsonderung ausübt, wesshalb dieser anhangsweise noch kurz besprochen werden muss. Dass das Nervensystem die Harnsecretion beeinflusst, lehrt die Erfahrung am Krankenbett (s. Polyurie) wie das Experiment auf's Unzweideutigste. Durchschneidung des Halsmarks macht voll-

[1]) cf. die Tabelle im Capitel der Urämie.

ständige Sistirung der Harnabsonderung, nachweislich in Folge der mit jener Operation verbundenen Erniedrigung des Aortendrucks. Reizung des verlängerten resp. Rückenmarks macht dagegen nicht, wie man etwa erwarten könnte, in Folge des dadurch bedingten Ansteigens des Aortendrucks Vermehrung der Harnsecretion, sondern ebenfalls Hemmung der Urinabsonderung. Durchschneidet man aber daneben den Splanchnicus, so tritt jetzt die durch die Rückenmarksreizung erzeugte Erhöhung des Aortendrucks in ihrer die Harnabsonderung steigernden Wirkung klar hervor. Daraus folgt, dass der Splanchnicus jene Wirkung der Rückenmarksreizung verhinderte. Er ist der eigentliche Nierennerv in specie der Gefässnerv der Niere: seine Reizung (im letztgenannten Fall der Rückenmarksreizung Coeffect der letzteren) macht Verengung der Nierenarterie und damit eine Stockung der Harnabscheidung (selbst bei gleichzeitiger Erhöhung des Aortendruckes), Durchschneidung des Nerven Polyurie.

Ausser den genannten Eingriffen führt bekanntlich auch die Verletzung einer beschränkten Stelle am Boden des IV. Ventrikels (Piquure) nach Cl. Bernard's Entdeckung zu Polyurie, welche gewöhnlich mit Meliturie verbunden ist. Man konnte erwarten, dass es sich bei dieser Operation um eine Lähmung der Splanchnicusfasern handle und so die Polyurie erzeugt werde. Dem ist aber nicht so; denn die Polyurie, welche nach Splanchnicusdurchschneidung erzeugt wird, kann durch die Piquure noch gesteigert werden (Eckhard), ein Factum, das bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise erklärbar ist.

II. Pathologie der Absonderung des Harns.

Die Menge des ausgeschiedenen Urins schwankt unter normalen Verhältnissen in gewissen, allerdings sehr variablen Grenzen. Man hat als mittlere stündliche Ausscheidungsgrösse 1 Cub.-Ctm. auf 1 Kilo Körpergewicht ausgerechnet (J. Vogel), d. h. also, dass ein 50 Kilo wiegender Mensch durchschnittlich 1200 Cub.-Ctm. Harn in 24 Stunden entleert. Diese Berechnung mag auch als approximative Schätzung richtig sein; indessen ist sie selbstverständlich nicht zu gebrauchen, um zu sagen, ob die im einzelnen Falle beobachtete Wasserausscheidung durch die Nieren krankhaft vermehrt oder vermindert ist, da die Grösse der letzteren von den verschiedensten Umständen: Flüssigkeitsaufnahme, Schwitzen, Kothentleerung etc. wesentlich abhängt. So kann unter Umständen eine Tagesmenge von 500 Cub.-Ctm. ebensowenig abnorm sein, als ein Tagesquantum von 2000 bis 3000 Cub.-Ctm. Indessen wird man im Allgemeinen vom praktischen Standpunkt aus sagen können, dass die gewöhnliche Tagesmenge des secernirten Urins beim Erwachsenen sich zwischen 1000 und 2000 Cub.-Ctm. hält. Harnabscheidungen, welche sich in ihrem Tagesquantum einem ½ Liter nach Unten oder 3 Liter nach Oben nähern und vollends diese

Grenzen nach einer der beiden Richtungen überschreiten, sind als pathologisch anzusehen, wenn nicht im einzelnen Falle ganz besondere noch in die physiologischen Grenzen fallende Ursachen wirksam sind.

Zu letzteren gehören zunächst Momente, welche die Wasserabscheidung in den Nieren steigern und zeitweise beim Gesunden sich geltend machen können. Es sind dies reichliche Zufuhr von Getränken, sehr reichliche Fleischnahrung[1]), Mangel an Schweiss und flüssigen Excrementen, Kälte der äusseren Umgebung, welche nicht nur die Schweisssecretion herabsetzt, sondern auch durch Contraction der Hautgefässe den Blutdruck erhöht und so die Wasserabscheidung im Glomerulus steigert[2]). Auch das auf die Wassersecretionsverhältnisse so energisch einwirkende Nervensystem übt in der Breite der Gesundheit seinen unverkennbaren Einfluss aus. So ist bei physiologischen Exaltationszuständen von Beneke[3]) eine Steigerung beobachtet (von 60 Cub.-Ctm. pro Stunde auf 200, umgekehrt bei psychischer Depression von 60 auf 15), in der Ruhe, im Schlaf umgekehrt eine Verminderung der Harnmenge. Endlich wirken einzelne Genussmittel, so Alcoholica, kohlensäurehaltige Getränke u. A. bis zu einem gewissen Grade diuretisch.

Die angeführten Veranlassungen zur Vermehrung oder Verminderung der Harnwasserausscheidung beziehen sich, wie bemerkt, auf Schwankungen der Urinmenge innerhalb des gesunden Lebens und können daher die dabei beobachteten Abweichungen von der normalen Ausscheidungsgrösse des Wassers in den Nieren nicht pathologisch genannt werden. Diese Bezeichnung trifft vielmehr nur für diejenigen Fälle zu, in welchen die Vermehrung oder Verminderung der Urinmenge eine absolute ist, d. h. die oben angegebenen Grenzen unzweifelhaft überschreitet. Ebenso ist die Harnwasserausscheidung als pathologisch aufzufassen in Fällen, wo ganz bestimmte, die Grösse derselben anerkannt stets beeinflussende Krankheitszustände vorliegen und die Wasserabscheidung gegenüber der sonst dem betreffenden Menschen seiner Individualität, Ernährung etc. nach zukommenden Urinmenge eine relativ zu geringe oder zu bedeutende ist. Diese pathologischen Veränderungen in der Grösse der Wasserabscheidung

[1]) In einem Versuche Joh. Ranke's (s. dessen Lehrb. d. Phys. S. 514. II. Aufl.) stieg bei sehr reichlicher Fleischnahrung die Wasserausscheidung durch die Nieren auf 3073 Cub.-Ctm., im Hungerzustand dagegen fiel dieselbe auf 750, in einem Falle von Seegen (Sitzungsber. der kaiserl. Acad. d. Wissensch. Bd. 63. S. 429) sogar auf 125 Cub.-Ctm. im Tag — Thatsachen, die mit der jeweiligen Menge und speciell mit der oben angegebenen diuretischen Wirkung der durch die Nieren abgeschiedenen harnfähigen Substanzen im Einklang stehen.

[2]) Vgl. auch die diesbezügl. Experimente Kol. Müller's Arch. f. experim. Pathologie I. S. 429. 1873.

[3]) Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. 1874. S. 75.

sollen in Folgendem ihre Besprechung finden als Polyurie und Oligurie bezw. Anurie.

Polyurie.

Der Eintritt reichlicher Mengen von Flüssigkeit in die Blutcirculation steigert bekanntlich in beträchtlichem Masse die Wasserabscheidung in den Nieren. Krankhafter Weise findet eine übermässige Flüssigkeitszufuhr und damit eine Polyurie statt in den seltenen Zuständen von Polydipsie, ferner nach Aufsaugung pathologischer Flüssigkeitsansammlung im Körper bei der Resorption von Oedemen, pleuritischen Exsudaten u. A. Nach den im physiologischen Theile besprochenen Principien muss in diesen Zuständen an eine durch jenen Wasserreichthum des Blutes angeregte stärkere Thätigkeit der Glomerulusepithelien gedacht werden. Weniger durchsichtig ist die Erklärung einer häufig zu beobachtenden Form von Polyurie, der vermehrten Wasserabscheidung bei Kranken mit Schrumpfniere. Obgleich nämlich diese Form von Nierenerkrankung durch ein massenhaftes Zugrundegehen der Drüsensubstanz, namentlich auch durch die Verödung einer grossen Zahl von Gefässknäueln ausgezeichnet ist, lehrt doch die tägliche Erfahrung, dass Nierenkranke dieser Gattung grosse Quantitäten Harns ausscheiden.

In einem Falle von Bartels[1]) secernirte ein solcher Patient nicht weniger als 6000 Ccm. Harn in 12 Stunden! Dabei leiden die betreffenden Kranken an entsprechend grossem Durst und häufigem Harndrang. Besonders Nachts werden sie von letzterem belästigt (Bartels) und geben Klagen darüber nicht selten die erste Veranlassung zur Beachtung des Zustands der Nieren von Seiten des Arztes.

Die Erklärung dieser unanfechtbaren Thatsache hat nicht geringe Schwierigkeiten. Der anatomische Nachweis des Zugrundegehens zahlreicher Gefässbahnen schliesst eine Erschwerung der Circulation in den geschrumpften Nieren in sich und würde die Folge davon eine verminderte, nicht eine vermehrte Wassersecretion sein. Es müssen also bei dieser Krankheit Bedingungen geschaffen werden, welche jene Circulationserschwerung nicht nur ausgleichen, sondern sogar übercompensiren. Diess scheint denn auch durch die bei der Schrumpfniere fast ausnahmslos sich entwickelnde Herzhypertrophie geleistet zu werden, indem dieselbe eine so mächtige Harnabsonderung zur Folge hat, dass dadurch nicht nur die mit den Parenchymdefecten Hand in Hand gehende Urinverminderung ganz ausgeschlossen bleibt, sondern im Gegentheil das reducirte Organ sogar mehr Wasser als eine normale Niere abzuscheiden vermag. So plausibel dies nun aber auch klingt und so allgemein diese Anschauung acceptirt ist, so scheint mir damit die Polyurie bei der chronischen Nephritis doch nur theilweise erklärt aus dem einfachen Grunde, weil in Fällen von Herzhypertrophie, die anderen Ursachen als einer Schrumpfniere ihre Entstehung

---

[1]) Nierenkrankheiten. I. Aufl. in v. Ziemssen's spec. Path. S. 392.

verdankt, von einer so beträchtlichen Polyurie, wie bei jenen Nierenkranken, nicht entfernt die Rede ist. Damit soll der wichtige Einfluss nicht geleugnet werden, welchen die Herzhypertrophie auf jene Steigerung der Wasserabscheidung hat, nur trage ich Bedenken, die ausschliessliche Veranlassung derselben in der Herzhypertrophie zu suchen, vielmehr müssen meiner Ansicht nach bei der chronischen Nephritis noch ganz besondere Factoren wirksam sein, um jene zuweilen sehr bedeutende Polyurie zu erklären.

Dieselben sind in der durch den chronischen Entzündungsvorgang bedingten lokalen Veränderung und Störung der Circulation in den Nieren zu suchen. Durch das Zugrundegehen von zahlreichen Gefässen, Rindencapillaren, kleinen Gefässästen und Glomerulis, wird ein Theil des Gefässgebiets für das einströmende Blut undurchgängig. Die Folgen hiervon sind einerseits die Entwicklung neuer Gefässanordnungen und Collateralbahnen, welche die Circulation in der kranken Niere theilweise erleichtern, andererseits eine Erhöhung des Drucks und der Strömungsgeschwindigkeit in den noch erhaltenen Glomerulis. Die Erschliessung der erstgenannten neuen Abflussbahnen, speciell u. A. die Bildung directer Uebergänge der Vasa afferentia in die Vas. effer., quirlförmiger Capillarnetze um die cystisch entarteten Kapseln mit reichlichen venösen Stromwegen (Thoma[1]) wird den Abfluss des Blutes aus der Schrumpfniere zwar erleichtern, kann aber bei dem massenhaften Zugrundegehen von Capillaren und Glomerulis doch nicht verhindern, dass in den intacten Glomerulis eine Steigerung des Blutdrucks und der Strömungsgeschwindigkeit sich geltend macht. Diese Steigerung erklärt sich aus dem Umstand, dass die Rindencapillaren nicht nur von den Knäuelgefässen versorgt werden, sondern auch von directen zum Theil aus den Vas. affer. hervorgehenden Gefässästen (s. oben S. 306), welche ohne Passirung der Kapseln zur Rindenoberfläche gehen und das daselbst befindliche Capillarnetz mitbilden. Verödet nun in Folge des chronischen Entzündungsprocesses ein Theil der Rindencapillaren, so wird damit der Abfluss des arteriellen Bluts aus jenen direct die Rindencapillaren versorgenden Gefässästchen verhindert, das Blut also in die von denselben zuführenden Kapselgefässen zu noch intacten Knäueln abgehenden Gefässäste verdrängt und Blutdruck wie Strömungsgeschwindigkeit in diesen Glomerulis erhöht.

Bedenkt man weiterhin die enorme Leistungsfähigkeit der intacten Glomeruli (bei Exstirpation einer Niere, bei reichlicher Wasserzufuhr etc.), so wird es begreiflich, dass der durch den Untergang des obliterirten Gefässgebiets geschaffene Defect im Secretionsgebiet von dem noch vorhandenen ausgeglichen, ja übercompensirt werden kann, wenn gegenüber dem Zugrundegehen grosser Rindencapillargebiete eine relativ erhebliche Zahl von Glomerulis noch intact geblieben ist. Endlich darf nicht vergessen werden, dass neben den

[1]) Virchow's Arch. Bd. 71. S. 42. 1877.

Glomerulusepithelien auch unter Umständen die Epithelien der Harnkanälchen in den Vorgang der Wasserabscheidung activ mit eingreifen können (s. oben S. 310).

Der Grad der Polyurie muss selbstverständlich im einzelnen Fall wechseln; er wird verschieden gross sein, je nachdem die Herzhypertrophie entwickelt und die Zahl der untergegangenen Glomeruli eine beschränkte ist. Und wie die Compensirung des Defects der Wasserabscheidung durch die Herzhypertrophie ihre Grenze hat und mit der Zeit insufficient wird, so gilt dies zweifelsohne auch für jene excessive vicariirende Thätigkeit der Glomerulus- und Harnkanälchenepithelien; auch sie wird mit der Zeit erlahmen und zu einer schliesslichen Verminderung der Wasserabscheidung Veranlassung geben können.

Nicht selten ist eine vorübergehende Polyurie bei Reconvalescenten von fieberhaften Krankheiten zu beobachten. Praktisch wichtig ist diese „epikritische Polyurie" nicht, dagegen bietet sie in theoretischer Hinsicht einiges Interesse und zwar sind es hier verschiedene Momente, deren Zusammenwirken für die in Frage stehende Vermehrung der Wasserausscheidung verantwortlich gemacht werden kann. Ueber allen Zweifel erhaben ist die Thatsache, dass die Harnstoffausfuhr einige Tage nach dem Abfall des Fiebers zuweilen gesteigert ist[1]). Die Ursache dieser epikritischen (postfebrilen) Harnstoffsteigerung beruht höchst wahrscheinlich auf einer nachträglichen Ausscheidung von dem unter dem Einfluss des Fiebers in abnormer Menge in Circulation gekommenen und theilweise retinirten Organeiweiss bezw. von dessen Umsetzungsproducten. Dass aber in Folge dieser epikritischen Harnstoffeliminirung auch eine stärkere Wasserabscheidung stattfindet, ist nach dem, was oben über die diuretische Wirkung des Harnstoffs mitgetheilt wurde, leicht verständlich. Erhöht mag die Grösse der postfebrilen Wasserabscheidung noch werden durch die mit der Harnstoffausscheidung Hand in Hand gehende Ausscheidung von Chlornatrium[2]), welches, ebenfalls im Fieber retinirt, während und nach der Krise eliminirt wird und vielleicht ähnlich dem Harnstoff die Diurese anregt[3]). Wahrscheinlich spielt dabei auch die Wasserretention während des Fiebers eine Rolle, auf welche seinerzeit bekanntlich Leyden und Botkin die Aufmerksamkeit gelenkt haben und die auch von Senator[4]) bis zu einem gewissen Grade anerkannt wird. Letzterer vermuthet[5]), dass nicht nur mit der postfebrilen Ausscheidung dieses im Fieber retinirten Wassers die epikritische Polyurie zusammenhänge, sondern auch damit, dass nicht stickstoffhaltige Zer-

---

[1]) S. u. Capitel Harn im Fieber.

[2]) S. u. Cap. Harn im Fieber.

[3]) Wie Chlornatrium wirken bekanntlich höchstwahrscheinlich andere „Diuretica": Kali nitricum, aceticum u. a.

[4]) Unters. über den fieberhaften Process. 1873. S. 129.

[5]) v. Ziemssen's Handb. der spec. Path. 2. Aufl. Bd. 13. S. 560.

fallsproducte des Eiweiss im Fieber sich anhäufen, später dann zur Oxydation kommen und so die Wassermenge des Körpers vermehren.

Die Schwankungen in der Wasserabscheidung hängen, wie oben erörtert wurde, zum grössten Theile von dem Einfluss des Nervensystems auf die Circulationsverhältnisse in der Niere ab und so ist es nicht verwunderlich, dass auch die Polyurie in vielen Fällen ihren Ursprung in Krankheiten des Nervensystems hat. Bekannt ist, dass nach hysterischen Anfällen die Absonderung eines reichlichen hellen Urins gesehen wird; bei einzelnen Hysterischen ist diese Polyurie kein vorübergehendes, sondern andauerndes Sympton. Auch bei choreaartigen Anfällen ist Polyurie beobachtet worden[1]), und ebenso bei Epilepsie und epileptoiden Zuständen[2]). Sind nun auch bei diesen Neurosen die Bahnen, durch welche die vermehrte Harnabscheidung vermittelt wird, bis jetzt nicht nachweisbar und nur im Allgemeinen nach unseren physiologischen Kenntnissen in Störungen im Gebiete des Sympathicus zu vermuthen, so existirt eine ganze Reihe von Fällen der Polyurie, in welcher der Ursprung derselben zweifellos in anatomischen Veränderungen des Centralnervensystems gesucht werden muss und bei den Obductionen auch in der That gefunden wurde. Erkrankungen der Medulla oblongata[3]), des Kleinhirns[4]), des Rückenmarks[5]), welche durch die Section nachgewiesen werden konnten, zeigten als eines der Hauptsymptome der Krankheit während des Lebens Polyurie und ebenso wurde dieselbe im Anschluss an Schädelverletzungen oder -Erschütterungen mehrfach constatirt, endlich auch bei der Basedow'schen Krankheit[6]), welche nach den neuesten experimentellen Untersuchungen Filehne's[7]) mit Wahrscheinlichkeit in einer Erkrankung gewisser von der Med. obl. beherrschter Nervengebiete besteht. Nach den Resultaten der physiologischen Forschungen der letzten Jahrzehnte ist der directe Zusammenhang zwischen jenen zuletzt angeführten Krankheiten des Centralnervensystems und der dabei beobachteten Polyurie, welche in solchen Fällen, wenn sie länger andauert und eine hervorstechende Erscheinung des Krankheits-

---

1) cf. Ebstein, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 11. S. 368.

2) Ebstein, l. c. S. 361.

3) z. B. Mosler, Neoplasma in der Höhle des 4. Ventrikels (Virchow's Arch. Bd. 43. S. 225.). — Pribram (Prager Vierteljahrsschr. Bd. 112. 1871), Encephalitis im 4. Ventrikel etc.

4) Roberts (Arch. général. 1866. Vol. II), gelber Tuberkel in beiden Kleinhirnhemisphären. S. u. Krankheiten des Nervensystems.

5) L. Traube, Ges. Abh. Bd. 2. S. 1048. — Senator, l. c. S. 363. — Westphal (Arch. f. Psychiatrie etc. Bd. 8. S. 506), Körnchenzellendegeneration der Hinterstränge vom Hals bis zum oberen Brusttheil und der Seitenstränge vom Hals- bis Lendentheil verbunden mit sehr bedeutender Atrophie.

6) Korach (Biermer), Diss. Breslau 1876.

7) Zur Pathogenese der Basedow'schen Krankheit. Sitzungsber. d. Soc. phys. med. Erlang. 1879. Juli.

bildes darstellt, gewöhnlich als Diabetes insipidus[1]) bezeichnet wird, kaum zu bezweifeln. Vielmehr bildet das Factum, dass die Piqûre Cl. Bernard's die Reizung gewisser Stellen des Kaninchenkleinhirns (Eckhard), sowie des Rückenmarks unter bestimmten Verhältnissen Polyurie zur Folge haben, die natürlichste Basis für die Erklärung der Pathogenese jener leztangeführten Fälle von Polyurie.

Oligurie, Anurie.

Jede Abnahme der Blutgeschwindigkeit oder in den meisten Fällen gleichzeitig des Blutdrucks in den Knäuelgefässen setzt die Wasserabscheidung der Niere in entsprechendem Grade herab. Folgerichtig werden wir also in allen denjenigen Krankheiten, in welchen die Circulation im Glomerulus in dem angegebenen Sinne verändert ist, eine Verminderung der Harnabsonderung erwarten. Dem ist in der That so. Ganz wesentlich ist es der durch Herzschwäche herabgesetzte Blutdruck und die entsprechend verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, welche in Krankheiten zur Geltung kommen und neben anderen Symptomen eine Oligurie zur Folge haben. Dieses Verhältniss finden wir bei Patienten, deren Krankheit in das Agonestadium tritt: die Urinmenge nimmt stetig ab.

Eine bedeutende Verminderung der Harnabsonderung muss aber auch die Folge sein in allen den Fällen, wo eine zeitweilige Ermüdung oder gar eine Degeneration des Herzmuskels Platz greift und die Arbeit des Herzens schädigt. In ausgezeichnetem Maasse sehen wir die Oligurie in Folge des letztgenannten Umstandes eintreten bei allen Herzfehlern im Stadium der mangelhaften Compensation. Trotz der Stauung in den Venen, die hiermit verbunden ist und an und für sich eine Blutdrucksteigerung im Glomerulus nach sich ziehen würde, sinkt die Harnmenge doch auf minime Quantitäten. Die Ursache der eclatanten Abnahme der Harnabscheidung in solchen Fällen ist klar: mit der Stauung im Venensystem ist in den genannten Fällen eine Schwäche der Herzthätigkeit verbunden; dementsprechend sinkt die Stromgeschwindigkeit und die Harnmenge; ausserdem werden aber auch in Folge der hochgradigen Stauung die Venen der Grenzschicht in den Nieren stark ectasirt, wodurch das Lumen der Harnkanälchen in dieser Nierenpartie verschlossen und somit der Abfluss des Harns behindert wird. Regt in solchen Fällen Digitalis das Herz zu energischerer Thätigkeit an, so treten alle diese die Abscheidung des Harnwassers hemmende Factoren zurück: die Urinsecretion nimmt in wenigen Tagen zu und überschreitet in nicht zu vorgeschrittenen Fällen sogar die Norm, wobei auch der vorher eiweisshaltige Urin wieder eiweissfrei abgesondert werden kann. Dieselben Verhältnisse bestehen bei Emphysem und anderen die Circulation im kleinen Kreislauf behindernden Lungenleiden, sobald die dazu tretende Herz-

[1]) Ueber den Diabetes mit gleichzeitiger Zuckerausscheidung, s. Cap. Meliturie.

hypertrophie einer Herzinsufficienz Platz macht. Dabei ist vorausgesetzt, dass nicht nur der rechte Ventrikel, sondern auch der linke mit der Zeit hypertrophisch wurde und später der Degeneration anheimfiel. Auch im Fieber trägt die Herzschwäche mit dazu bei, die Harnmenge herabzusetzen, doch wirken hier verschiedene Momente zusammen, um den Harn sparsam zu machen, wie weiter unten näher erörtert werden wird.

Wie leicht begreiflich, sinkt bei Blutentziehungen der Aortendruck und damit die Harnmenge. Dementsprechend sollte man auch bei Anämieen verminderte Diurese erwarten, zumal in Folge der mangelhaften Arbeit des schlecht ernährten Herzens die Arterien unvollständig gefüllt und die Geschwindigkeit des Blutstroms herabgesetzt, ausserdem die Glomerulusepithelien schlecht ernährt werden. Trotzdem sieht man bei Anämischen zuweilen das gerade Gegentheil, Polyurie, vorherrschen, was theils auf nervöse Basis (s. oben), theils auf eine die Anämie complicirende Hydrämie zurückzuführen sein dürfte. Ganz besonders stark macht sich das Sinken des Blutdrucks und damit die mangelhafte Wasserabscheidung in der Niere bei der Cholera geltend, wo im Stadium algidum, veranlasst durch die massenhaften Darmentleerungen, die Urinsecretion immer spärlicher wird, um schliesslich in vollständige Anurie überzugehen.

Während in den bis dahin angeführten Beispielen die verminderte Spannung und Geschwindigkeit des Blutstroms im Glomerulus — und seine Folge die Oligurie — der Ausdruck einer allgemeinen Blutdruckveränderung war, existiren auch Krankheitszustände, bei welchen durch lokale Circulationshemmungen Oligurie zu Stande kommt. Der Blutzufluss zum Glomerulus kann nämlich in den Nieren theils durch rein nervöse Einflüsse, theils durch anatomische Veränderungen behindert sein.

Als Beispiel ersterer Art von Circulationshemmung gilt das Verhalten der Blutgefässe in den Nieren bei der Bleikolik. In dieser Krankheit wird, wie angenommen werden darf, durch das Gift der Splanchnicus abnorm gereizt, in Folge dessen tritt eine Verengung der Nierenarterie und damit, wie im Experiment, Oligurie ein.

Die Untersuchungen Riegel's[1]), welcher die Secretionsmenge mit der jeweilig bestehenden Gefässspannung und Schmerzintensität verglich, haben ergeben, dass mit der Zunahme derselben regelmässig die Urinmenge fiel. Besonders deutlich war diese Reciprocität in Fällen, wo mehrtägige schmerzfreie Intervalle eingeschoben waren; sobald unerwartet neuerdings Schmerzen auftraten mit gleichzeitiger Erhöhung der Gefässspannung, war jedesmal eine beträchtliche Verminderung der Diurese zu constatiren.

Auch die Oligurie bei der Eclampsia parturientium bezieht Cohnheim[2]) auf einen Krampf der Nierenarterien, indem für eine etwa die Oligurie bedingende Stauung durch den schwangeren Uterus oder Nephritis keine anatomischen Gründe sprechen.

[1]) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 21. S. 175. 193. 1878.

[2]) Allgem. Pathologie. Bd. 2. S. 307. 1880.

Dagegen genügen die anatomischen Veränderungen, welche man in den Nieren bei der Nephritis findet, vollauf, die Oligurie zu erklären, welche man in einzelnen Formen von Nephritis beobachtet. Durch die Entzündungszustände in der Niere ist nach verschiedener Richtung hin der Blutdruck und die Strömungsgeschwindigkeit in den Glomerulis wesentlich herabgesetzt. Zunächst muss in dem abnorm gesteigerten Widerstand, welcher in den Nierengefässen, wie immer bei Entzündungszuständen, Platz greift, ein Moment für jene Verlangsamung des Blutstroms gesucht werden, weiterhin ist klar, dass in den Fällen von Nephritis, wo interstitielle Entzündungsprocesse und massenhafte Cylinderbildung in den Nieren sich finden, die Harnkanälchenpassage theils durch den Druck des interstitiellen Exsudats von aussen, theils durch die das Lumen der Kanäle obturirenden Harncylinder erschwert ist. Und so tritt zu jenem dynanischen Moment der Blutdruckerniedrigung und Stromverlangsamung in den Arterien und Capillaren der entzündeten Nieren noch ein mechanisches hinzu, die Harnretention, um die Oligurie in den acuten Fällen von Nephritis leicht erklärbar zu machen. Trotz alledem wird bei den chronischen Fällen von Nephritis in der Regel keine Oligurie, sondern im Gegentheil ganz gewöhnlich sogar Polyurie beobachtet aus Gründen, die oben ausführlich erörtert wurden.

Die mechanische Verschliessung des Lumens der Harnkanälchen kann, wie eben erwähnt, durch Entzündungsproducte in der Niere, speciell durch die Harncylinder, stattfinden. Doch ist jene Verlegung der kleinsten Harnwege nicht die einzige oder auch nur hauptsächlichste Ursache des Zustandekommens der Oligurie bei Nephritis, bei welcher vielmehr die verschiedensten Umstände zusammenwirken, um die Urinsecretion spärlich erscheinen zu lassen. Dagegen ist es lediglich der mechanische Verschluss der harnableitenden Kanäle, welcher die Oligurie bezw. Anurie bei der Nephrolithiasis bedingt. In dieselbe Categorie gehören die Fälle, wo Geschwülste die Harnwege comprimiren, und unter Entwicklung von Hydronephrose den Abfluss des Secretes hindern, ferner die Verstopfung der Mündung der Ureteren bei hochgradiger Cystitis etc. Für die Beurtheilung der Grösse der Urinmenge in solchen Fällen kommt wesentlich in Betracht, ob beide Seiten der Abflusswege verlegt sind, oder ob nur eine Seite an der Urinableitung verhindert ist, in welch' letzterem Fall die gesunde Niere die Wasserabscheidung in genügendem Maasse besorgen kann[1]). Sobald aber unter solchen Verhältnissen überhaupt nur eine Niere bezw. nur ein Ureter vorhanden ist, oder beide Ureteren durch Steine oder Geschwülste u. A. gleichzeitig verlegt werden, so muss complete Anurie die Folge sein. Letztere ist übrigens auch bei einseitiger Nephrolithiasis in wenigen Fällen beobachtet worden, eine Thatsache, die sich vorderhand der Erklärung entzieht.

Endlich können auch selbstverständlich Lähmungen, Krampf

---

[1]) Vgl. Rosenstein, Virchow's Arch. Bd. 53. S. 141. 1871.

der Blasenmuskeln die Urinaustreibung verhindern und zeitweise Oligurie zur Folge haben.

Wird die Urinabscheidung längere Zeit verhindert, so entwickeln sich nach längerer oder kürzerer Frist die Zeichen der Ansammlung der Harnbestandtheile im Blut, der „Urämie“, welche eine so wichtige und interessante Folge der Störung der Abscheidung der Urinbestandtheile bildet, dass sie in dem folgenden Kapitel besonders besprochen zu werden verdient.

Urämie.

Die Coincidenz von schweren Nervensymptomen und Nierenkrankheiten ist von Aerzten aller Zeiten richtig beobachtet worden. So findet sich bei Aretaeus[1]) eine Stelle, wo er berichtet, dass im Gefolge von Steinaffectionen, blutiger Harn und in Folge der Harnretention (*επισχεσις*) „Koma“ auftritt. Indessen konnten jene schweren, gewöhnlich zum Tode führenden nervösen Erscheinungen, die in Erbrechen, Kopfschmerz, Somnolenz, Asthma, epileptiformen Convulsionen und Coma sich äussern, in directe Beziehung zu der Nierenkrankheit erst gebracht werden, als diese letzteren im Anfang dieses Jahrhunderts durch R. Bright näher erforscht und die Nephritiden in einer in pathologisch-anatomischer und klinischer Beziehung heute noch mustergültigen Weise abgegrenzt und eingehend beschrieben worden waren. Bright war es denn auch, welcher die Nervenerscheinungen in ihrer Abhängigkeit von dem betreffenden Nierenleiden klar erkannte als einen zusammengehörigen Symptomen-Complex, welcher später von Piorry mit dem Namen der Urämie belegt wurde.

Mit keinem Gebiete der Pathologie hat sich die experimentelle Forschung so lange und intensiv beschäftigt, wie gerade mit der Urämie, zum Theil wohl deswegen, weil mit der Erforschung ihrer Ursachen auch die Entscheidung der so wichtigen physiologischen Frage über die Bildungsstätte und Ausscheidung des Harnstoffs und anderer Harnbestandtheile erwartet werden konnte. Nachdem die Frage über die Natur der Urämie in zahlreichen Arbeiten eingehend besprochen und die geschichtliche Entwicklung derselben allerorts ausführlich behandelt worden, glaube ich davon absehen zu können, alle im Laufe der Zeit darüber aufgestellten und nach kurzdauernder Geltung widerlegten Theorien im Einzelnen anzuführen. Ich glaube namentlich diejenigen Arbeiten ganz bei Seite lassen zu können, welche sich weniger auf das Wesen der Urämie, als vielmehr auf den Ort der Bildung der einzelnen Harnbestandtheile beziehen und werde daher mich wesentlich darauf beschränken, die Hauptrichtungen klar zu legen, in welchen die Erklärung des in Frage stehenden Krankheitsbildes und die experimentelle Forschung auf diesem Gebiet vorangegangen ist und naturgemäss sich bewegen muss.

---

[1]) Aretaei *περι αιτιων και σημειων*. Lib. II. Cap. 9.

Im Ganzen sind es zwei Strömungen, welche von Anfang an sich bei der Erklärung der Urämie geltend machten: eine, welche mehr auf mechanische und eine andere, welche mehr auf chemische, durch die Nierenleiden hervorgerufene Veränderungen Rücksicht nahm. Was die erstere betrifft, so muss Rilliet als derjenige bezeichnet werden, welcher zuerst, schon 1853, eine Erklärung des urämischen Krankheitsbildes in dieser Richtung versuchte. Er sah die Ursache der Nervenzufälle dabei in einer Hydrocephalie aigue, welche wie andere Hydropsien durch die Eiweissarmuth des Blutes zu Stande komme. Acht Jahre später hat Traube[1]) dieser Theorie eine genauere wissenschaftliche Fassung gegeben, und hat seine Schule sich in der Folgezeit bemüht, durch die Beobachtung am Krankenbett und Sectionstisch, sowie durch Experimente die Richtigkeit der Traube'schen Anschauung ausser Zweifel zu stellen. Indessen kann diese Theorie, welche in einer Combination von einer Spannungserhöhung im arteriellen System und einem dadurch bedingten Gehirnoedem mit folgender Anämie der Hirnsubstanz den Grund für die nervösen Erscheinungen bei der Urämie sucht, heut zu Tage als widerlegt angesehen werden.

Denn es ist sicher, dass experimentell erzeugte Hydrämie als solche kein Oedem bewirkt, selbst wenn dabei der Blutdruck unverkennbar gesteigert ist. Ausserdem ist aber nicht einmal in klinischer Beziehung bewiesen, dass in allen Fällen von Uraemie während des Anfalls die Spannung im arteriellen System eine höhere ist als vor demselben. Im Gegentheil ist dieselbe in vielen Fällen nach meiner Erfahrung geringer als zuvor und kann durch dreiste Darreichung von Digitalis in grossen Dosen mit der Erhebung des Drucks und der Urinsecretion eine eclatante Besserung des Zustandes sehr häufig erzielt werden. Und was endlich die Hauptsache ist, man findet bei Obductionen von Uraemischen nur in den seltensten Fällen ödematöse Durchfeuchtung des Gehirns, was doch, wäre die Theorie richtig, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle angetroffen werden müsste.

Wir müssen uns deswegen mit der anderen chemischen den Stoffwechsel von Nierenkranken berücksichtigenden Theorie nunmehr näher beschäftigen.

Von jeher wurde die Annahme gemacht, dass die verminderte Ausscheidung des Urins, des Wassers, wie der festen Harnbestandtheile in den Krankheiten, wo es zur Urämie komme, dasjenige Moment sei, welches die schweren Nervenerscheinungen bedinge, und dass die letzteren in dem Krankheitsbild anderer Vergiftungen ihr Analogon fänden. Diese von Anfang an sich aufdrängende Hypothese hat ihre unbestreitbare Berechtigung. Sehen wir doch bei rein mechanischem Verschluss der Ureteren durch Steine, Geschwülste etc. Urämie nicht ausbleiben. Ist es doch weiterhin durch das Experiment leicht zu beweisen, dass die doppelseitige Ureterenligatur das betreffende Thier im Verlauf von einigen Tagen unfehlbar zum Tode führt unter

---

[1]) Cohnheim u. Lichtheim, Virchow's Arch. Bd. 69. S. 106.

Erscheinungen, welche mit denen der menschlichen Urämie übereinstimmen.

Gegen diese Auffassung, so natürlich und klar dieselbe scheint, sprechen indessen gewisse anscheinend sehr schwerwiegende Thatsachen. Schon Christison fiel auf, dass das Auftreten der Urämie mit der Verminderung der Harnausscheidung nicht immer zusammenfällt, ja wir wissen, dass gerade bei der Nierenkrankheit, welche mit einer verstärkten Diurese einhergeht, der Nierenschrumpfung, die urämischen Erscheinungen besonders häufig sich einstellen. Ausserdem haben aber auch die Injectionen von reinem Harn und ebenso die von Harnstoff oder Harnsäure ins Blut selbst in sehr grossen Mengen keine üblen Folgen gehabt. Unter solchen Umständen lag die Frage nahe, ob, wenn es die normalen Harnbestandtheile nicht seien, vielleicht Zersetzungsproducte der Harnbestandtheile bei ihrer Ansammlung im Blut die Veranlassung zur Urämie abgäben.

Bence Jones vermuthete, dass die Oxalsäure als Zersetzungsprodukt des Harnstoffs das uraemische Virus werde, fand aber mit seiner Hypothese keinen Anklang. Dagegen erregte die Theorie von Frerichs[1]), welcher im Jahre 1851 den Satz aussprach, dass die Verwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak im Blute bei Gegenwart eines Ferments die Ursache des Zustandekommens der Uraemie sei, enormes Aufsehen, und war in kürzester Zeit von den Pathologen allgemein als richtig angenommen. Die beispiellos rasche Verbreitung, welche diese Lehre fand, verdankte sie hauptsächlich dem Umstand, dass sie alle Fälle, bei denen Uraemie zur Beobachtung kam, ohne Schwierigkeit erklärte. Die Heranziehung eines Ferments zur Erklärung des chemischen Vorgangs bei der Uraemie verlieh dieser Theorie ein sehr dehnbares für alle Fälle brauchbares Beweismittel. Indessen so begeistert wie diese Theorie von ihrem Urheber erfasst und von anderen aufgenommen wurde, ebenso erbittert und leidenschaftlich wurde der Kampf gegen sie geführt. Zwar konnte nicht bestritten werden, dass zuweilen im Erbrochenen und den Stuhlentleerungen Ammoniak sich finde; dagegen war dies selbstverständlich kein Beweis für die Anwesenheit von Ammoniak im Blut. Vielmehr zeigte sich mit aller Evidenz, dass der Harnstoff im lebenden Blut, beziehungsweise in den Geweben sich nicht in kohlensaures Ammoniak umsetzt[2]), und was die Hauptsache ist, dass bei Thieren, welchen die Nieren ausgeschnitten oder die Ureteren unterbunden waren, im Blut keine Ansammlung von kohlensaurem Ammoniak nachgewiesen werden konnte; denn wie Kühne und Strauch[3]) ermittelten, hätte eine solche nothwendig constatirt werden müssen, wenn auch nur 1 Milliontel kohlensaures Ammoniak im Blut des uraemischen Thieres sich gebildet hätte! Uebrigens zeigte sich auch bei näherem Studium der Symptome der Ammoniaemie, dass diese letzteren nicht genau dieselben sind, wie die Erscheinungen im klinischen Bilde der Uraemie[4]). Von einer allgemeinen Verwerthung der Frerichs'schen Theorie kann daher gar keine Rede sein.

---

[1]) Ueber die Bright'sche Nierenkrankheit 1851.

[2]) Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. S. 146. 1868.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1864. S. 561. 581.

[4]) Rosenstein, Virchow's Arch. Bd. 56. S. 383. 1872.

Wo Ammoniak in der Exspirationsluft gefunden wurde [1]) stammte dieselbe offenbar aus den Digestionstractus, und wo dasselbe in einzelnen wenigen Fällen im Blut unzweifelhaft nachgewiesen wurde [2]), darf es nur als eine Steigerung des normalen Ammoniakgehalts angesehen werden, die aber deswegen ausser Beziehung zum uraemischen Process steht, weil sie zweifelsohne zu gering [3]) ist, um Intoxicationserscheinungen zu veranlassen. Dieser der Norm angehörende Gehalt des Blutes an Ammoniak ist offenbar mit der Ammoniakausscheidung im normalen Harn in eine Linie zu stellen und hat seine physiologische Basis in der Thatsache, dass, wie die neueren Untersuchungen ergeben haben [4]), bei der Fütterung mit kohlensaurem und essigsaurem Ammoniak eine Harnstoffsteigerung eintritt, bei der Bildung des Harnstoffs also höchstwahrscheinlich das Ammoniak als Vorstufe eine gewisse Rolle spielen kann. In diesem Sinne wäre denn auch eine Wiederaufnahme der Frerichs'schen Theorie denkbar, in dem Sinne, dass eine abnorm grosse Anhäufung von Ammoniak dadurch zu Stande käme, dass nicht genügend Harnstoff gebildet, vielmehr bei der Uraemie die Harnstoffbildung zu einem gewissen Theil auf der Stufe des Ammoniaks stehen bliebe. Indessen spricht auch gegen diese Annahme der thatsächliche Mangel an nennenswerthen Mengen von Ammoniak im Blut, ebenso wie die Untersuchung des Urins auf seinen Ammoniakgehalt in solchen Fällen. Die letztere ergab bei einem auf meiner Klinik beobachteten Kranken [5]) mit Schrumpfniere und Uraemie keine Spur von Veränderung der Ammoniakausscheidung in dem uraemischen Anfall gegenüber der Zeit vor und nach dem Anfall.

Obgleich also, wie durch das Voranstehende erwiesen ist, weder der Harn als solcher, noch einzelne Bestandtheile desselben, ins Blut injicirt, Vergiftung hervorrufen, obgleich ferner bei Fällen mit anscheinend reichlicher Urinabscheidung urämische Anfälle sich ausbilden, hält es für den Kliniker doch schwer, sich von der Ueberzeugung zu trennen, dass trotz alledem die Retention der Harnbestandtheile die Ursache der Urämie sei. Abgesehen von den oben angeführten Thatsachen, die mit Sicherheit beweisen, dass der mechanische Verschluss der Ureteren alle Zeichen der Urämie hervorruft, spricht für die Richtigkeit dieser Auffassung das unbestreitbare Bestreben des Organismus bei Nierenkrankheiten mit Tendenz zur Urämie, sich der Harnbestandtheile auf anderem Wege als durch die Nieren zu entledigen.

Von verschiedenen Autoren (Bartels u. A.) ist der Nachweis geliefert worden, dass in solchen Fällen der Harnstoff in krustenähnlichen Krystallen mit dem Schweiss abgeschieden wird, ferner, dass im Erbrochenen Harnstoff und Ammoniak erscheint, endlich hat Fleischer [6]) bei einer auf meiner Klinik verstorbenen Uraemischen nicht unbeträchtliche Mengen von Harnstoff im Sputum nachgewiesen.

So lange die Harnsecretionsverhältnisse normal sind, können be-

---

[1]) Vgl. die negativen Versuchsergebnisse von Oertel u. Voit, l. c. S. 145.

[2]) Spiegelberg, Arch. f. Gynäkol. Bd. 1. 1869. S. 383.

[3]) cf. Rosenstein, l. c.

[4]) v. Knieriem, Hallervorden, Voit u. Forster u. A.

[5]) Sitzungsber. der Societas physio.-medic. Erlang. 28. Juli 1879.

[6]) Ibid. 20. Januar 1879.

greiflicherweise ins Blut gespritzte Urinbestandtheile, ohne Intoxicationserscheinungen zu machen, durch eine verstärkte Thätigkeit der Nieren wieder entfernt werden. Erst wenn diese Excretion verhindert ist, wird sich die eventuelle Schädlichkeit jener Stoffe geltend machen. Um die Richtigkeit dieser Annahme zu prüfen, muss das Experiment herangezogen werden. Die Ureterenligatur aber ist freilich nicht das Mittel, um die in Rede stehende Frage zu lösen, weil diese Operation an und für sich Urämie hervorruft, dagegen ist durch Voit auf einem anderen Wege die Entscheidung gebracht worden[1]). Derselbe fand nämlich, dass ein kleiner Hund 18 Grm. Harnstoff, die mit dessen Nahrung beigebracht wurden, ohne Beeinträchtigung seines Allgemeinbefindens unter starker Diurese ausschied, dagegen bald urämisch wurde, als ihm nach der Harnstofffütterung jede Wasserzufuhr entzogen wurde, ein Versuchsresultat, welches in der Cholerauämie sein klinisches Analogon findet.

Ist damit auch für diejenigen Fälle von Urämie, welche bei sparsamer Harnsecretion ausbricht, eine Erklärung geschaffen, so fragt es sich, wie es zu deuten ist, dass auch bei anscheinend normaler Excretion des Harnwassers zuweilen urämische Intoxication sich einstellt. Hier kommt, wie mir scheint, Alles darauf an, festzustellen, ob die während des Verlaufs der Nierenkrankheit vor Ausbruch der Urämie abgeschiedenen festen Harnbestandtheile Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure etc. trotz reichlicher Wasserabscheidung durch die Nieren vielleicht doch in verhältnissmässig zu geringer Menge den Körper verlassen.

Diese meiner Ansicht nach wichtigste Frage für die klinische Beurtheilung des Wesens der Urämie kann nur so gelöst werden, dass die sämmtlichen oder wenigstens hauptsächlichsten Harnbestandtheile täglich quantitativ längere Zeit hindurch bestimmt werden. Dieselben müssen dann mit den Elementen der eingeführten Nahrung oder noch einfacher mit den abgeschiedenen Quantitäten der Harnbestandtheile von Gesunden, welche mit den Nierenkranken in ganz gleicher Weise längere Zeit ernährt worden sind, verglichen werden.

Solche Untersuchungen sind seit Jahren auf meiner Klinik angestellt worden. Die von Fleischer[2]) dabei gewonnenen wichtigen Ergebnisse sind folgende:

Die täglichen Ausscheidungsmengen der Phosphorsäure, Schwefelsäure, des Harnstoffs und der Harnsäure sind bei verschiedenen Nierenkranken bald mehr, bald weniger beträchtlich vermindert gegenüber den Ausfuhrmengen jener Stoffe bei gleichernährten gesunden Personen. Nachdem dieses Verhältniss längere Zeit angehalten, kommt es zum urämischen Anfall. Mit dem Eintritt oder erst nach Beendigung desselben steigt die Harnstoffausscheidung zum Beweis, dass jetzt die temporäre Retention der Harnbestandtheile ihr Ende erreicht hat.

---

[1]) l. c. S. 154.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 29. 1881. S. 129.

Dass der Nierenkranke die Harnbestandtheile zeitweise wirklich weniger leicht ausscheidet als der Gesunde ist wenigstens für die Phosphorsäure durch Fleischer's Untersuchungen direct bewiesen. Während Salicylsäure, Jodkalium und Bromkalium von Nierenkranken ebenso rasch und vollständig ausgeschieden wurden wie vom Gesunden, ergab sich bei der Darreichung des phosphorsauren Natrons ein wesentlich anderes Verhältniss der Excretion. Giebt man dasselbe nämlich in derselben Dosis einem Gesunden und Nierenkranken, so wird es vom Gesunden in 24--60 Stunden vollständig ausgeschieden, während es beim Kranken nur zum geringsten Theil im Urin erscheint, vielmehr fast ganz im Körper zurückbleibt.

Als Illustration für das Gesagte diene folgende Tabelle:

Versuchs-personen	Urin-menge	Harnstoff	Phosphorsäure		Bemerkungen.
			absolute Menge	rel. auf 1 N	
Kranke	**1310**	**26,2**	**0,79**	**6,4**	Schrumpfniere
Gesunde	1200	40,3	1,56	8,3	
K	**1170**	**25,2**	**0,97**	**8,4**	
G	1150	33,3	1,93	12,4	
K	**450**	**9,9**	**0,62**	**6,2**	
G	940	31,0	2,25	15,5	
K	**690**	**11,5**	**0,71**	**13,1**	
G	600	21,1	1,5	15,3	
K	**700**	**14,0**	**0,7**	**10,6**	
G	600	26,1	2,04	16,7	
K	**165**	**2,5**	**0,13**	**11,8**	Tag des Anfalls
G	800	34,8	2,32	14,3	
K	**955**	**18,2**	**0,76**	**8,9**	
G	1080	34,3	2,05	12,8	
K	**3880**	**43,1**	**1,26**	**6,2**	
G	810	23,5	1,45	13,0	
K	**3470**	**40,8**	**0,89**	**4,7**	
G	930	32,1	2,05	13,6	

Die voranstehenden Veränderungen in der Abscheidungsgrösse der einzelnen Harnbestandtheile waren nicht nur bei der chronischen (Schrumpf-) Nephritis, sondern auch bei der acuten deutlich zu constatiren; so lieferte z. B. ein Kranker mit acuter Nephritis 5,24 Harnstoff pro Tag, im Gegensatz zum Gesunden mit 18,20 Harnstoff pro Tag.

Interessant ist, dass die Verringerung vor dem Anfall und die Steigerung nach demselben sich stets eclatanter für die Abscheidung des Harnstoffs zeigte, als für die der Mineralbestandtheile des Urins. Es scheint darnach, als ob der Harnstoff bei der Erzeugung der Urämie doch eine gewisse bevorzugte Rolle spiele; wofür auch das Verhältniss

der Excretion desselben zu demjenigen der andern Bestandtheile bei Kranken mit Amyloidniere sprach. Während nämlich die Phosphor- und Schwefelsäureausfuhr in diesem Falle gegenüber der beim Gesunden bedeutend verringert war, wurde der Harnstoff beim Kranken und beim Gesunden in ganz derselben Menge abgeschieden [1]. Es ist dies jedenfalls ein sehr bemerkenswerthes Factum, da gerade bei der Amyloidnephritis das Hinzutreten eines urämischen Anfalls zum Krankheitsbilde zu den grössten Seltenheiten gehört.

Fassen wir das Ausgeführte in einem kurzen Resumé zusammen, so lässt sich über das Zustandekommen der Urämie folgendes sagen:

Die Ursache der Urämie ist in einer Ansammlung der Harnbestandtheile im Blute gelegen; diese Retention selbst ist die Folge einer mangelhaften Ausscheidung der Harnbestandtheile durch die Nieren, sei es, dass ein mechanisches Hinderniss in den Harnwegen vorliegt, sei es, dass die nöthigen Wassermengen für die Excretion fehlen, sei es endlich, dass tiefgreifende anatomische Veränderungen in der Niere die Ausfuhr des Harnstoffs in erster Linie, und nebenbei auch der übrigen Harnbestandtheile, speciell der Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kalisalze etc. unvollständig zu Stande kommen lassen.

Capitel II.

Pathologisches Verhalten der physikalischen Eigenschaften des Harns.

Die in diesem und dem folgenden Capitel zu besprechenden krankhaften Veränderungen des Urins (und seiner normalen Bestandtheile) in physikalischer und chemischer Beziehung werden in aller Kürze abgehandelt werden. Es soll hierbei nur eine allgemeine Uebersicht gewonnen werden über das abnorme Verhalten des Harns in Krankheiten, soweit nicht durch die letzteren das Auftreten neuer im normalen Harn nicht vorfindlicher Stoffe veranlasst wird. Abgesehen ist in diesen Capiteln von einer ausführlichen, erschöpfenden Behandlung des Themas, weil später im speciellen Theil der Pathologie des Harns das Urinverhalten in jeder einzelnen Krankheit detaillirt besprochen

[1] Die Harnstoffmenge des gesunden Control-Kindes betrug 4,57 gegenüber 4,1 beim Kinde mit Amyloidniere, die Phosphorsäureausscheidung dagegen beim gesunden Kinde 0,832 (relativ 0,182) gegen 0,588 (relativ 0,143) beim kranken, die Schwefelsäureausfuhr 3,885 (relativ 0,17) gegen 1,537 (relativ 0,074) beim kranken.

werden wird, Wiederholungen desselben Gegenstandes daher unvermeidlich wären[1]. Ich halte die von mir gewählte Anordnung für übersichtlich und vor Allem für praktisch, weil auf diese Weise dem Bedürfniss des Arztes und Studirenden, über die Urinverhältnisse einer bestimmten Krankheit sich zu orientiren, im speciellen Theile volle Rechnung getragen werden kann.

Die **Reaction** des Harns zeigt in den verschiedenen Krankheiten mannigfache Abweichungen von der Norm. Von vornherein ist daran festzuhalten, dass schon unter normalen Lebensverhältnissen die Reaction des Urins grossen Schwankungen unterliegt, dass bei Fleischnahrung sehr saurer, bei Inanition schwach saurer, bei vegetabilischer Kost neutraler oder auch alkalischer Urin abgesondert wird, ferner dass gewisse Functionen des gesunden Organismus Einfluss auf die Reaction des Harns haben[2]. So soll durch starke Muskelthätigkeit der Harn saurer, durch warme Bäder und nervöse Einflüsse alkalisch werden. Namentlich scheint durch excessive Abscheidung und Ausfuhr saurer Secrete, speciell des Schweisses und des Magensafts der Säuregrad des Harns temporär bedeutend vermindert zu werden. Endlich kann die Darreichung von Medicamenten die Reaction des Harns total ändern, indem kohlensaure und pflanzensaure Alkalien den Harn neutral oder alkalisch machen, Säuren die Acidität des Urins steigern. Alle diese Momente sind am Krankenbett zu berücksichtigen, ehe im einzelnen Falle die Veränderung der Reaction des Harns auf die specielle Wirkung dieser oder jener Krankheit bezogen werden darf. Entsprechend der obengenannten Reciprocität zwischen Magensaft- und Urinsecretion[3] findet man den Harn bei der Gastritis acuta sauer, bei häufigem Erbrechen alkalisch. Je concentrirter der Harn ist, um so saurer reagirt er im Allgemeinen: so zeichnen sich der Stauungsharn und der Fieberharn durch ihre Acidität aus, der Harn bei Diabetes mellitus durch schwach saure Reaction, die leicht in die alkalische übergeht. Dieser Uebergang der sauren Reaction des Harns in die alkalische kommt beim Stehenlassen des ausgeschiedenen Harns in der Weise zu Stande, dass das saure phosphorsaure Natron harnsaures Alkali allmälig zersetzt und zuerst saures harnsaures Salz, später Harnsäure selbst zur Ausfällung bringt. Dadurch nimmt die saure Reaction des Harns allmälig immer mehr ab und gelangen jetzt Micrococcen im Harn zur Entwicklung, mit welchen ein Fäulnissferment in den Harn gelangt, das die Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak bewirkt[4]. Hierdurch wird der Harn trüb sedimentirend[5], übelriechend und seine Reaction stark alkalisch; rothes Lacmuspapier färbt sich stark blau, wird aber beim

[1]) Bezüglich der Einzelheiten muss auf den 2. Theil verwiesen werden.

[2]) Näheres s. unten.

[3]) Vgl. specieller Theil, Magenkrankheiten.

[4]) s. u. Pilze im Harn.

[5]) s. u. Sedimente.

Trocknen wieder roth. Diese Zersetzung des Harns tritt zuweilen schon innerhalb des Körpers ein: bei Pyelitis, Cystitis, Urethralstricturen u. A., kurz bei Zuständen, wo der Harn stagnirt und Fäulnissferment und Pilze in die Harnwege eindringen können.

Wichtiger noch, als die Reaction des Harns, ist in praktischer, diagnostischer Beziehung das **specifische Gewicht** des Urins und seine Abweichung von der Norm. Im Allgemeinen ist dasselbe umgekehrt proportional der Harnmenge, das mittlere specifische Gewicht liegt um 1020. Eine Erhöhung des spec. Gewichts findet man daher, sobald die Urinsecretion aus irgend welchem Grunde vermindert ist, z. B. im Fieber, bei allgemeiner Stauung etc., das Umgekehrte ist der Fall bei der Polyurie (s. oben). Besonders wichtig für die Diagnose sind die Fälle, wo bei reichlicher Harnabscheidung ein hohes, bei spärlicher Secretion ein niedriges spec. Gewicht beobachtet wird. Ersteres trifft für die Polyurie bei Diabetes mellitus zu, in welcher Krankheit die Erhöhung des spec. Gewichts in erster Instanz durch die Anwesenheit von Zucker im Harn bedingt ist, letzteres für Fälle, wo in Folge bestimmter Krankheiten Harnstoff, dessen Menge im Urin das spec. Gewicht wesentlich verändert, in geringerem Maasse abgesondert wird, als der Menge des Harns entspräche. So schied ein Nierenkranker meiner Klinik aus:

450 ccm. Harn mit einem spec. Gewicht von 1012 und einem Harnstoffgehalt von 9,9 grm.;

eine gleichernährte gesunde Controlperson 940 ccm. Harn mit einem spec. Gewicht von 1024 und einem Harnstoffgehalt von 31,0 grm.;

an einem andern Tag 955 ccm. Harn mit einem spec. Gewicht von 1010 und einem Harnstoffgehalt von 18,2 grm.;

die Controlperson 1080 ccm. mit einem spec. Gewicht von 1022 und einem Harnstoffgehalt von 34,3 grm.

So kann weiterhin der Harn concentrirt und das spec. Gewicht dabei niedrig sein bei starken Diarrhöen oder reichlichem Erbrechen, indem unter solchen Umständen mit der starken Flüssigkeitsentleerung aus dem Digestionskanal relativ mehr N haltige Substanz als Wasser den Körper auf diesem Wege verlässt.

Untergeordneteren Werth für den Arzt besitzen die Anomalien in **Geruch** und **Farbe** des Urins. Bei der ammoniakalischen Zersetzung des Harns entwickelt sich der bekannte scharf stechende, üble Geruch, ein veilchenartiger nach Einnehmen von Terpentinöl, nach Copaivabalsam, Cubeben, Safran u. A. ein für diese Stoffe characteristischer, gewürzhafter Geruch; endlich tritt nach dem Genusse von Spargeln ein eigenthümlich ekelhafter Geruch des Urins auf. Die *Farbe* des Harns wechselt schon unter normalen Verhältnissen sehr stark, noch viel mehr in Krankheiten. In dem concentrirten Urin, welcher bei Stauungszuständen und Icterus gelassen wird, findet man besonders reichlich den übrigens auch im normalen Harn gewöhnlich

vorkommenden Jaffé'schen Farbstoff, das Urobilin[1]), ebenso in dem hochrothen Fieberharn, der ausserdem zuweilen einen pathologischen Farbstoff, Uroërythrin, enthält, welches die im Fieber häufig erscheinenden Uratsedimente hell- bis rosenroth färbt und durch Chloroform aus denselben extrahirt werden kann. Nach dem Gebrauch von Carbolsäure erscheint in Fällen von Intoxication mit diesem Stoff eine dunkelbräunliche Färbung, welche nach Baumann und Preusse[2]) von Zersetzungsproducten des dabei im Urin auftretenden Hydrochinon herrührt; färbt sich der „Carbolharn" von der Oberfläche her dunkel, so beruht dies auf der allmäligen Oxydation des im Harn freigewordenen Hydrochinon. Kranke, welche an melanotischen Geschwülsten leiden[3]), entleeren zuweilen einen braunen oder gar schwarzen melaninhaltigen Urin. Schwärzlich kann der Urin ferner gefärbt sein bei Anwesenheit von Blutfarbstoff im Harn, sei es, dass dieser gebunden an die Blutkörperchen (Hämaturie), sei es, dass er frei im Harne erscheint (Hämoglobinurie). Endlich ist der Urin gelb bis gelbgrün oder gelbbraun gefärbt beim Icterus[4]); die Färbung ist besonders deutlich zu erkennen an den einzelnen Schaumblasen oder an der Gelbfärbung eines in den Urin getauchten Papierstreifens. Nach dem Einnehmen der Chrysophansäurehaltigen Senna- und Rheumpräparate und ebenso nach Santoningebrauch erscheint der Urin ebenfalls intensiv gelb, unterscheidet sich aber leicht vom Gallenfarbstoffhaltigen dadurch, dass die gelbe Farbe durch Kali roth wird und bei Säurezusatz wieder zurückkehrt[5]).

Schliesslich soll noch des Grades der Durchsichtigkeit des Urins kurz Erwähnung geschehen. Normaler Weise ist der Harn klar und durchsichtig, doch scheidet sich meist schon nach kurzer Zeit ein Wölkchen (Nubecula s. oben) aus oder in vielen Fällen beim Stehen in der Kälte ein Sediment und erscheint der Urin jetzt undurchsichtig trübe. In pathologischen Fällen wird er zuweilen schon trübe gelassen, besonders in Krankheiten der Harnwege, in welchen dem Urin die verschiedensten morphotischen Bestandtheile: Cylinderepithelien, Eiter etc. beigemischt sein können. Die das trübe Aussehen des Harns bedingenden, nicht gelösten suspendirten Stoffe setzen sich nach einiger Zeit zu Boden und bilden die verschiedenen Sedimente, deren detaillirte Besprechung an anderer Stelle (Cap. IV) folgt.

---

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1868. S. 244.

[2]) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. S. 145. 1879.

[3]) s. u. Krankheiten der Leber.

[4]) s. u. die speciellen Capitel Hämaturie und Cholurie.

[5]) Vgl. oben, Theil I. S. 251.

Capitel III.

Pathologisches Verhalten der chemischen Normalbestandtheile des Harns.

Unter den stickstoffhaltigen, organischen Bestandtheilen des Harns bietet keiner in physiologischer, wie pathologischer Beziehung grösseres Interesse als der **Harnstoff**. Aenderungen in der jeweiligen Grösse seiner Abscheidung, welche normaler Weise durch verschiedene Lebensverhältnisse und Körperfunctionen veranlasst sind, müssen bei der Beurtheilung der Harnstoffabscheidung in pathologischen Zuständen jederzeit berücksichtigt werden, sollen nicht falsche Schlüsse über den Einfluss von Krankheiten auf die Bildung und Ausfuhr des Harnstoffs gemacht werden.

An diese physiologischerseits in den Gang der Harnstoffausscheidung eingreifenden Momente soll zunächst hier in Kürze erinnert werden. Die Harnstofftagescurve bewegt sich in der Weise, dass bei Nacht weniger Harnstoff abgeschieden wird, als bei Tage, dass nach dem Erwachen die Harnstoffmenge etwas sinkt, um nach Zufuhr von Nahrung beträchtlich zu steigen. Das letztere ist vom wesentlichsten Einfluss auf die Ausfuhrgrösse des Harnstoffs, welcher als wichtigstes Umsatzprodukt der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandtheile bei seiner Bildung den grössten Theil des eingeführten Stickstoffs in Anspruch nimmt. Bei gemischter Kost scheidet ein gesunder Erwachsener in 24 Stunden im Durchschnitt 25—35 Grm. ab, d. h. ca. 0,5 Harnstoff pro Kilo Körpergewicht. Weiber liefern etwas weniger Harnstoff im Tage als Männer, Kinder relativ sehr viel (0,8—1,0 pro Kilo Körpergewicht). Bei Entziehung der Nahrung oder bei Genuss N-freier Kost sinkt die tägliche Harnstoffausfuhr auf die Hälfte des normalen und darunter. In einem Falle von chronischer Inanition fand z. B. Seegen[1]) ein tägliches Harnstoffquantum von 8,9 Grm. Wird dagegen die Zufuhr N-haltiger Nahrung ad maximum gesteigert, so steigt die Ausscheidungsgrösse des Harnstoffs auf das 2½fache und darüber (in einem Versuche Ranke's bei 1832 Fleisch auf 86 Harnstoff)

Durch die Stoffwechselversuche der Neuzeit, namentlich durch die umfassenden Arbeiten Voits ist man zur Ueberzeugung gekommen, dass der im Urin ausgeschiedene Harnstoff zum grössten Theil aus dem Zerfall des durch die Verdauung in Circulation kommenden („circulirenden") Eiweisses stammt und nur zum geringsten Theile von der Zerstörung des Organeiweisses herrührt, welche letztere täglich nur 1 pCt. des Gesammtorganeiweisses betragen dürfte. Ausser durch Zufuhr stickstoffhaltiger Nahrung wird die Harnstoffausscheidung gesteigert durch reichliches Wassertrinken, Genuss von Kochsalz, Intoxication mit Phosphor[2]) oder Arsen[3]), Ein-

[1]) Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. der Wiss. Bd. 63. S. 429.

[2]) Storch, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 2. S. 264. — Bauer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 7. S. 71.

[3]) Kossel u. Gäthgens, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 5. S. 128. 1876.

führung von Schwefelsäure[1]) und Chlorkalium[2]) in den Körper, ferner durch heisse Bäder[3]). Dagegen wird die Harnstoffausfuhr im Urin nicht oder wenigstens nur ganz wenig erhöht durch Muskelanstrengungen[4]), nicht beeinflusst durch Schlaflosigkeit[5]), erniedrigt durch starkes Schwitzen[6]) (Deficit bei einem im N-gleichgewicht befindlichen Menschen = 2 Grm.). Näheres s. Theil I. S. 83—87.

Die angegebenen, sowohl durch veränderte Lebensverhältnisse, als durch Arzneiwirkung bedingten Aenderungen in der Harnstoffausfuhr im Urin kommen zum Theil wesentlich in Betracht bei der Harnstoffausscheidung in Krankheiten. Grosse Schwierigkeiten für die Beurtheilung derselben erwachsen zunächst aus der verschiedenen Ernährung der Kranken. Zahllose Harnstoffbestimmungen bei den verschiedensten Kranken sind deswegen werthlos, weil auf die von den betr. Patienten während der Beobachtungszeit genossene Nahrung keine oder ungenügend Rücksicht genommen wurde. Dagegen sind die Resultate, welche mit „Suppendiät“ ernährte Kranke liefern, verwerthbar, weil sich hier die Versuchsbedingungen an die Gesetze der Harnstoffausscheidung im Hungerzustande anschliessen. Ebenso sind die Harnstoffbestimmungen zu gebrauchen, welche bei Kranken ausgeführt werden, die mit gesunden Controlpersonen gleichmässig ernährt wurden, wo also ein directer Vergleich zwischen den vom Gesunden und Kranken gelieferten Harnstoffgrössen möglich wird. Dabei ist vorausgesetzt, dass auch die Fäces auf ihren N-Gehalt untersucht werden, weil hiermit ein Theil des Stickstoffs unverdaut, also als zur Verarbeitung im einzelnen Falle untauglich, den Körper verlassen kann; ferner muss dabei auf das Körpergewicht und seine Aenderung während der Versuchszeit Rücksicht genommen werden und müssen grobe Fehler, wie sie sich durch Erbrechen u. A. ergeben, ein für allemal ausgeschlossen sein. Trotz aller dieser Schwierigkeiten, die mit einer wissenschaftlichen Verwerthung von Stoffwechselversuchen an Kranken verbunden sind, ist es doch in Folge der zahlreichen quantitativen Harnanalysen der letzten drei Jahrzehnte gelungen, in einer Anzahl von Krankheiten ein Bild vom Gang des Stoffwechsels, speciell der Harnstoffausscheidung, zu gewinnen.

Eine grosse Reihe von Krankheiten geht mit Fieber einher, und da dieses die Harnstoffausfuhr in sehr beträchtlichem Grade beeinflusst, so stehen auch alle jene Krankheiten unter dem Einfluss des genannten die Harnstoffexcretionsgrösse bestimmenden Moments. Durch eine grosse Zahl von Untersuchungen an fiebernden Menschen und Thieren ist, wie unten (s. Cap. V.) näher ausgeführt werden wird, festgestellt, dass der Stoffwechsel im Fieber erhöht ist. Die Harnstoff-

---

1) Kurtz, Diss. inaug. Dorpat 1874.

2) A. Dehn, Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 367.

3) Schleich, Arch. f. experim. Pathol. Bd. IV. S. 82. 1875.

4) cf. u. A. Schenk, ibid. Bd. 2. S. 21. 1874.

5) Ibid.

6) S. meine Arbeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 7. S. 1.

ausscheidung ist theils während der fieberhaften Periode erhöht, theils in einzelnen Fällen schon in der Zeit vor dem Eintritt der Temperatursteigerung oder erst nach dem Sinken der Temperatur. Letzteres ist erwiesen für den exanthematischen Typhus von Warfringe, für die Recurrens wenigstens insofern als ein sehr beachtenswerthes Nachschleppen der vermehrten Harnstoffausscheidung in die Intermissionszeit hinein vielfach beobachtet wurde. Ersteres, die Harnstoffsteigerung vor Eintritt der Fiebertemperatur, ist für den Thierkörper von Naunyn, für Intermittenskranke von Sidney Ringer ermittelt. Die febrile Erhöhung der Harnstoffexcretion ist zweifellos erwiesen bei den fieberhaften Entzündungskrankheiten: Pleuritis, Meningitis, bei den acuten Infectionskrankheiten, sowohl den acuten Exanthemen: Masern, Scharlach, Variola, Erysipelas, als den Typhuskrankheiten: Typhus exanthematicus, abdominalis und recurrens, ebenso bei Intermittens meist während der Acme des Fiebers, übrigens zuweilen erst in der Apyrexie, wenn die Nahrungsaufnahme ins Blut während der febrilen Periode verzögert ist und endlich auch in Zeiten, wo die Temperaturerhöhung durch Chinin coupirt wurde. Schon längst ist ferner eine sehr beträchtliche Steigerung der Harnstoffausfuhr in der croupösen Pneumonie bekannt. Namentlich dauert bei ihr, wie bei andern fieberhaften Krankheiten, in der Zeit nach dem Temperaturabfall die („epikritische“) Vermehrung der Harnstoffausfuhr noch einige Zeit fort. Bei länger anhaltendem Fieber ist die Harnstoffsteigerung in den späteren Zeiten geringer als im Anfang der Krankheit, so bei Phthise, Typhus abdominalis u. A. Dies rührt daher, dass Anfangs durch den Eiweissreichthum der früheren Nahrung und den dadurch bedingten Körperzustand die Harnstoffausfuhr relativ grösser sich gestalten kann, als wenn später das Fieber seinen gesteigerten Eiweisszerfall wesentlich von N-haltiger Körpersubstanz bestreiten muss. Die einzige fieberhafte Krankheit, bei welcher die Harnstoffausscheidung vermindert ist, ja ganz verschwinden kann, ist die acute gelbe Leberatrophie.

Bei nicht fieberhaften Krankheiten ist die Harnstoffausfuhr bald unverändert, bald vermehrt, bald vermindert. Vermehrt ist dieselbe bei relativ rasch zunehmenden Anämieen, speciell in Fällen von perniciöser Anämie, entsprechend dem experimentell erwiesenen Factum, dass nach künstlichen Blutentziehungen ein stärkerer Eiweisszerfall eintritt (J. Bauer), ebenso im Verlaufe von Ileus (Jaffe), der Leukämie bei fortschreitender Kachexie (Fleischer und Penzoldt) und beim Diabetes mellitus, in welch’ letzterer Krankheit in Folge der stärkeren Nahrungszufuhr und des abnormen Eiweisszerfalls die höchsten Excretionsmengen (150 Grm. Harnstoff und mehr pro Tag) vorkommen. Im Diabetes insipidus ist die Harnstoffausscheidung nur mässig erhöht. Ebenso scheint sie nach dem epileptischen Anfall gesteigert zu sein. Vermindert ist die Harnstoffausfuhr in den meisten Fällen von Anämie, bei Osteomalacie, in den Gichtanfällen, beim chronischen Gelenkrheumatismus, während der fieberhaft

verlaufende acute mit Vermehrung der Harnstoffausscheidung einhergeht. In einzelnen Fällen vermindert wurde dieselbe gefunden bei Lepra und Pemphigus, bei Melancholie und Blödsinn, sowie bei Hysterie und kataleptischen Anfällen. Eine auffallende Reduction der Excretion und zeitweilige Retention des Harnstoffs findet sich beim acuten und chronischen Morbus Brightii, ebenso bei der Cholera, wo erst mit der stärkeren Urinabscheidung wieder mehr Harnstoff abgesondert wird. Endlich ist in verschiedenen Leberkrankheiten eine Reduction der Harnstoffausscheidung beobachtet worden, so speciell in Fällen von fieberhafter Gallensteinkolik.

Die **Harnsäure** zeigt in ihrer Ausscheidung nicht so constante Verhältnisse, wie der Harnstoff, dieselben sind übrigens auch viel weniger genau studirt, als die der Harnstoffexcretion. Normaler Weise werden am Tage 0,5 bis 1,0 ausgeschieden. Die Menge der im Harn erscheinenden Harnsäure hängt im Grossen und Ganzen wie die des Harnstoffs wesentlich von der Nahrung ab und geht in vielen Fällen ihre Ausfuhr parallel mit der des Harnstoffs; das relative Verhältniss beider Stoffe zu einander ist in der Norm ca. 1 : 50 bis 60.

Es existiren nur wenige Krankheiten, bei welchen Veränderungen in der Harnsäureausscheidung mit Sicherheit nachgewiesen und einigermassen characteristisch sind. Relativ am besten studirt sind die Verhältnisse bei der Gicht, am eingehendsten in der bekannten Monographie von Garrod geschildert. Derselbe fand, dass in den ersten Stadien der acuten Gicht die Harnsäureausscheidung bedeutend verringert ist, um nach dem Anfall wieder anzusteigen. Auch bei der chronischen Gicht ist sie verringert gefunden worden, ebenso bei Osteomalacischen und Anämischen. Neben einem vermehrten Harnstoffgehalt wurden die Harnsäuremengen verringert gefunden beim Diabetes mellitus, im Recurrensanfall und angeblich auch im Scharlach, namentlich bei den schweren Formen desselben. Endlich ist die Harnsäureausfuhr wie die des Harnstoffs im Verlaufe des chronischen Morbus Brightii vermindert oder kann auch wohl ganz fehlen. Dagegen ist die Harnsäureexcretion erhöht im Allgemeinen im Fieber, speciell bei der croupösen Pneumonie absolut und relativ in ihrem Verhältniss zum Harnstoff, und ebenso bei der Leukämie gegenüber der Ausscheidung bei Gesunden ums Doppelte gesteigert, gegenüber der Harnstoffausfuhr um das Dreifache (1 : 16). In einem Falle von Kohlenoxydvergiftung fand Bartels ebenfalls eine hohe relative Harnsäurezahl ca. 1 : 30. Sehr häufig findet man, namentlich in concentrirten Urinen, ein aus Harnsäure und harnsauren Salzen bestehendes Sediment, über dessen Bedeutung und Vorkommen im nächsten Capitel ausführlich die Rede sein wird.

Noch weniger genaue Angaben, als über das Verhalten der Harnsäure, finden sich über dasjenige des **Kreatinins** in Krankheiten. Seine Ausscheidungsmenge beträgt in der Norm gegen 1 Grm. pro Tag. In einzelnen speciell fieberhaften Krankheiten ist eine Steigerung der Kreatininausfuhr beobachtet, so von K. B. Hoffmann in der

Pneumonie und im Typhus abdominalis, bei welchem nach Schottin die grössten Mengen in der dritten und vierten Woche der Krankheit secernirt werden. Die Kreatininausscheidung beim Diabetes mellitus ist, wenn überhaupt, jedenfalls nur in unbedeutendem Maasse erhöht, die beim Tetanus sicher nicht, wie früher angenommen wurde, gesteigert, sondern vermindert. Eine Verringerung des Kreatiningehalts wurde ferner gefunden im Harn von Kranken mit progressiver Muskelatrophie, Osteomalacie und chronischem Morbus Brightii, sowie bei kachectischen und anämischen Zuständen überhaupt. Der Harn von Säuglingen enthält bei Milchnahrung gar kein Kreatinin, relativ grosse Mengen, wenn Fleischnahrung an die Stelle der ersteren tritt (K. B. Hoffmann[1]).

Ueber die Ausscheidung des **Ammoniaks** im Harn von Kranken liegen aus der neuesten Zeit mehrere Untersuchungen vor. Dieselbe wurde ziemlich gleichmässig vermehrt (gegen 0,7 bis 0,8 in der Norm) gefunden in den acut fieberhaften Krankheiten: bei den verschiedenen Typhusformen (exanthem., abdom. und recurrens), ferner in der croupösen Pneumonie. Auch bei Phthisikern kann die NH_3ausfuhr gesteigert sein trotz Verminderung der Harnstoffausscheidung, wie mich überhaupt zahlreiche Untersuchungen gelehrt haben, dass die NH_3- und Harnstoffausscheidung keineswegs parallel verlaufen. Die grössten Mengen von NH_3 fanden sich im Harn von Diabetikern (bis 6 Grm. im Tage). Auffallend hoch war ferner der NH_3gehalt des Urins in einem von Hallervorden beobachteten Falle von interstitieller Hepatitis, während derselbe Autor bei einem Leukämiker sehr niedrige NH_3mengen im Harn fand. Ebenso kann nach meinen Beobachtungen zuweilen bei Kranken mit chronischer Nephritis der NH_3gehalt des Urins constant niedrig sein gegenüber demjenigen einer gesunden, gleichernährten Controlperson; gewöhnlich bewegt er sich übrigens bei genannter Krankheit in den normalen Grenzen. Schwitzbäder hatten nach Hallervorden's Erfahrungen bei einer Kranken mit Nephritis ebensowenig, als bei einer gesunden Person, einen nennenswerthen Einfluss auf die Excretionsgrösse des Ammoniaks im Harn. Ich kann schliesslich nicht verschweigen, dass nach meiner Erfahrung die Verhältnisse der NH_3ausscheidung ausserordentlich schwankend sind und allgemeine Schlüsse bezüglich derselben zu machen vorderhand nicht angeht.

Von den unorganischen Normalbestandtheilen des Harns ist seit langer Zeit den **Chloriden** eine ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden, namentlich nachdem W. Redtenbacher die wichtige Entdeckung gemacht hatte, dass die Chlorreaction im Harn von Pneumonikern ganz verschwinden kann. Diese Thatsache, die Verminderung der Chlorausscheidung, wurde in der Folgezeit nicht nur für die Pneumonie, sondern auch für die meisten fieberhaften Krank-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 48. 1869. S. 358. 3.

heiten[1]) bestätigt, auch für solche, die ohne jede Exsudation verlaufen, wie Typhus exanthematicus und Recurrens. Ebenso wurde die Reduction der Chlorausfuhr für die anderen Infectionskrankheiten: Variola, Masern, Scharlach etc. nachgewiesen. Auch bei der Phthise ist die Chlorverminderung ausgesprochen; dessgleichen bei acuter gelber Leberatrophie. Dagegen ist im Intermittens-anfall von den meisten Beobachtern eine mit der Harnstoffgrösse parallel gehende Steigerung der Chlorexcretion gefunden worden. Vermehrt ist dieselbe weiterhin in der Zeit nach der Resorption pleuritischer und hydropischer Exsudate, und ebenso fand Redenbacher nach der Punction eines Ascites eine Erhebung des Gehaltes des Harns an Chlor auf das Doppelte der vor der Punction bestimmten Menge. In den chronischen, nicht fieberhaften Krankheiten hängt die Kochsalzausfuhr im Allgemeinen mit der Nahrungsaufnahme und Verdauungsfähigkeit zusammen und ist in den meisten Fällen abnorm vermindert, so bei Kranken mit Melancholie, Blödsinn, Rhachitis; ferner soll bei Morb. Brightii weniger Chlor ausgeschieden werden als in der Norm, eine Annahme, die durch die auf meiner Klinik angestellten Untersuchungen nicht bestätigt wurde[2]), indem die Kranken Chlormengen mit dem Harn entleerten, welche den von Gesunden abgeschiedenen ziemlich gleich kamen. Bei einer Choreakranken meiner Klinik constatirte Seiffert eine beträchtliche Abnahme der Chloride gegenüber dem Chlorgehalt des Harns einer gleichgenährten gesunden Person. Während ferner beim Pemphigus foliaceus in einem Falle Krieger's die Chloride ganz aus dem Harn verschwanden, erhebt sich im Harn von Pruriginösen nach H. v. Brueff die Chlormenge zu beträchtlichen Höhen (bis zu 30 Grm. pro Tag). Besonders hoch ist zuweilen die Chlorausscheidung beim Diabetes insipidus gefunden worden (J. Vogel), während beim Diabetes mellitus keine Abweichung von der Norm angetroffen wird.

Erst neuerdings hat sich das Interesse in grösserem Maasse dem Verhalten der **Phosphate** im Urin zugewandt, namentlich seit durch Zülzer's Arbeiten das Verhältniss der Phosphorsäure zur Stickstoffausscheidung näher analysirt wurde. So bedeutungsvoll dasselbe für die Beurtheilung des Stoffwechsels im Allgemeinen ist und so richtig der Gedanke ist, dass bei der Zersetzung der P_2O_5-reichen Knochen und Nervensubstanz relativ mehr P_2O_5 in den Excreten erscheinen muss, als bei Zersetzung P_2O_5-armer Gewebe, wie des Bluts und der Muskeln, so ist doch die absolute Grösse des Phosphorsäuregehalts gerade der nervösen Organe so gering und ein Ersatz der etwa abgegebenen P_2O_5 aus der Nährflüssigkeit jederzeit so leicht möglich und wahrscheinlich, dass es bis jetzt gewagt erscheint, den jeweilig gefundenen relativen Werth der P_2O_5 im Harn für die Beurtheilung der Betheiligung der einzelnen Gewebe beim Stoffwechsel zu verwerthen. Im Durchschnitt beträgt

[1]) cf. das Capitel: Harn im Fieber.

[2]) Fleischer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 29.

die absolute Phosphorsäureausfuhrmenge normaler Weise im Tage 2 bis 3 Grm., der relative Werth ($100 \times \frac{P_2O_5}{N}$) 18 bis 20, in der Nacht ist der letztere höher, als Vormittags. In fieberhaften Krankheiten ist die Gesammtmenge der im Harn ausgeschiedenen Phosphorsäure, nach J. Vogel gewöhnlich vermindert, kann aber auch erhöht sein, dagegen ist der relative Werth derselben nach Zülzer stets reducirt und zwar auf ca. die Hälfte des normalen; in der Reconvalescenz dagegen wächst die absolute und relative Zahl der P_2O_5 bis zur Norm oder überschreitet dieselbe. Dieses Verhalten der Phs-excretion findet man besonders deutlich in den hochfebrilen Infectionskrankheiten beim Typhus, Scharlach etc., ebenso bei der Pneumonie, im Intermittensanfall etc. Vermehrt gefunden wurde die absolute Phsausfuhrmenge bei Meningitis, nach epileptischen Anfällen und bei mercuriellen Krampfzuständen, ferner bei der Leukämie und beim Diabetes mellitus und zwar sowohl die an Alkalien als die an Erden gebundene Phosphorsäure. Die letztere bezw. die Erdphosphate sind auch in einzelnen Stadien der Osteomalacie erhöht, die tägliche Gesammtmenge der Phs dagegen ist eher niedriger. Vermindert ist die Phosphorsäureausscheidung ferner bei der Rhachitis, wenigstens in einem Theil der Fälle, bei der Gicht (hauptsächlich die an Erden gebundene Phosphorsäure) und beim chronischen Rheumatismus. Auch bei einzelnen Nervenkrankheiten wurde eine Verminderung der Phs-ausscheidung constatirt; bei kataleptischen Anfällen, sowie bei chronischen Gehirnkrankheiten im Allgemeinen und bei Tobsüchtigen. Besonderes Interesse endlich beansprucht die sehr bedeutende und constante, absolute sowohl als relative Verminderung der Phosphorsäure bei Nierenkranken (Mb. Brightii acut., chronic. und bei der amyloid-parenchymatösen Nephritis). Dieselben sind, im Gegensatz zu Gesunden, nicht im Stande, die ihnen per os zugeführte Phosphorsäure im Harn zur Ausscheidung zu bringen (Fleischer) und muss für diese Categorie von Kranken überhaupt eine zeitweilige Retention der Phosphorsäure im Körper angenommen werden [1]).

Die im Harn erscheinende **Schwefelsäure** ist (abgesehen von der mit der Nahrung als Salz zugeführten) im Wesentlichen ein Product des Eiweisszerfalls, die Kenntniss ihrer Ausscheidungsverhältnisse daher von besonderer Wichtigkeit für die Beurtheilung des Stoffwechsels. Die Grösse des absoluten Schwefelsäuregehalts ist ca. 2,0 im Tag, des relativen Werthes 18 bis 20. In den fieberhaften Krankheiten ist die absolute Menge der Schwefelsäureausfuhr gesteigert (P. Fürbringer [2]), gegenüber der Reconvalescenz, wo der absolute Werth der SO_3-ausfuhr subnormal ist, vorausgesetzt, dass die Kranken in der Convalescenz die Fieberdiät einhalten. Der relative

[1]) Näheres s. Cap. I. Urämie, S. 323.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 73. 1878.

Werth der Schwefelsäure ist im Fieber kaum erhöht, dagegen in der Reconvalescenz stets vermindert. Am stärksten ausgeprägt fand Fürbringer die febrile SO_3-ausscheidung bei der Pneumonie. Was die Schwefelsäuresecretion in chronischen, nicht fieberhaften Krankheiten betrifft, so ist bei der Leukämie eine Vermehrung der Schwefelsäure im Harn gegenüber der Norm beobachtet, ebenso beim Diabetes mellitus und bei verschiedenen Hautkrankheiten, speciell beim Eczem; dagegen kann entsprechend der geringen Stickstoff- und Phosphorsäureausfuhr auch eine bald geringe, bald beträchtliche Verminderung der Schwefelsäureausscheidung bei chronischen Nierenkranken constatirt werden.

Die Excretionsverhältnisse der **Alkalisalze** in Krankheiten sind von E. Salkowski näher studirt. Derselbe fand im Fieber den Kaligehalt des Harns gesteigert, den Natrongehalt bedeutend verringert; in der Reconvalescenz wurde umgekehrt mehr Natron als Kali ausgeschieden. So verhielt es sich bei Pneumonie, Erysipelas faciei, bei den verschiedenen Typhusformen, auch bei der acuten gelben Leberatrophie fand Schmeisser reichliche Mengen von Kali im Harn, während die Natronsalze fehlten.

Die **Kalkausscheidung** wurde namentlich in Krankheiten des Knochengewebs mehrfach untersucht. Nach den neueren Analysen des Harns rhachitischer Kinder findet indessen keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Kalkabscheidung bei der Rhachitis statt, ebenso bei der Osteomalacie, wo die Kalkausfuhr nach meinen Beobachtungen übrigens beträchtlich schwankt. In einem Falle von acuter gelber Leberatrophie konnte Frerichs weder Kalk noch Phosphorsäure im Harn nachweisen. Dagegen scheint die Ausscheidungsgrösse des Kalks ebenso wie der Alkalien beim Diabetes mellitus erhöht zu sein. Endlich ist eine abnorme Vermehrung der Kalkausfuhr im Harn von den verschiedensten Forschern bei der Lungenschwindsucht constatirt worden. Nach Zülzer findet im Fieber ein Sinken der relativen (im Verhältniss zum Stickstoff) Kalkmenge im Harn statt, welches viel stärker ausgesprochen ist, als die Abnahme des relativen Werths der Magnesia; beide steigen dann in der Convalescenz beträchtlich an.

Schliesslich sei hier noch erwähnt, dass entsprechend der stärkeren Production der Kohlensäure im Fieber auch eine Vermehrung der freien Kohlensäure im Harn sich zeigt und die Grösse der Ausfuhr derselben mit der Harnstoffabscheidung parallel verläuft.

Eine specielle Besprechung verlangt das Verhalten einiger Normalbestandtheile des Harns in Krankheiten, da dasselbe neuerdings Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden ist und interessante Aufschlüsse über gewisse Richtungen und Anomalieen des Stoffwechsels zu geben verspricht. Es sind dies zunächst die im Harn erscheinenden aromatischen Producte des Fäulnissprocesses, die Derivate des Indols, Skatols und Phenols. Dieselben verlassen den Körper unter allen Umständen nur mit Schwefelsäure verbunden als

sog. Aetherschwefelsäuren, eine Thatsache, deren Entdeckung die Wissenschaft Baumann verdankt.

Derivate des Indols.

Indoxylschwefelsaures Kalium (Harnindican, indigobildende Substanz).

Seit langer Zeit hatte man im normalen und pathologischen Urin das Auftreten eines blauen Farbstoffs beobachtet[1]) dessen Natur aber dunkel blieb, bis 1858 Edw. Schunck[2]) die Constitution und Herkunft des Indigo näher analysirte und ihn bezw. seine Muttersubstanz das Indican als einen normalen Bestandtheil des Urins nachwies[3]). Diese Angaben Schunck's wurden von Hoppe-Seyler[4]) bestätigt und ergänzt. Von den späteren Untersuchungen über diesen Gegenstand haben hauptsächlich die Untersuchungen Jaffé's[5]) die Kenntniss vom Harnindigo[6]) gefördert und zugleich das Vorkommen desselben unter pathologischen Verhältnissen in ihren Grundzügen festgestellt.

Jaffe constatirte, dass die normaler Weise stets sehr geringen Indicanmengen im Harn (durchschnittlich 6,6 Milligrm. in 1000 Grm.) bei allen Krankheitsprocessen, welche mit einer Unwegsamkeit des Dünndarmes einhergehen, beträchtlich zunehmen[7]). Speciell beobachtete er[8]) in einem tödtlich verlaufenden Falle von Ileus in Folge von Incarceration des Dünndarms

---

[1]) z. B. fand schon Carter (Edinb. med. Journ. 1858) Indigharn beim Empyem, Magenkrebs und Darminvagination s. u.

[2]) Philos. Mag. IV. Ser. — Schmidt's Jahrb. Bd. 104. S. 32. 1859.

[3]) Identisch mit dem früher von Heller gefundenen „Uroglaucin".

[4]) Virchow's Arch. Bd. 27. S. 388. 1863.

[5]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 481 u. 497 u. a. O. — Virchow's Arch. Bd. 70.

[6]) Die nahen chemischen Beziehungen des Harnindicans zum Indigo bzw. zu dem in pathologischen Zuständen in Betracht kommenden Indol erhellen aus beistehender Zusammenstellung:

$$\text{Indol } C_8H_7N = C_6H_4 \langle {}^{CH:CH}_{NH} \rangle .$$

$$\text{Oxindol } C_8H_7NO = C_6H_4 \langle {}^{CH_2-CO}_{NH} \rangle = \text{Anhydrid der}$$

$$\text{Orthamidophenylessigsäure } C_6H_4 \langle {}^{CH_2-COOH}_{NH_2} \quad \text{isomer mit}$$

Indoxyl, einem hydroxylirten Indol.

Harnindican ist nach Baumann die Alkaliverbindung der Aetherschwefelsäure des Indoxyls = $C_8H_6N . O . SO_3 . H$.

Durch Einwirkung von Mineralsäuren zerfällt das Indican in Indigblau und Schwefelsäure $2(C_8H_6N . O . SO_3K) + 2O = C_{16}H_{10}N_2O_2$ (Harnindigo) $+ 2\ SO_4K_2$.

[7]) Während frühere Beobachter (Heller, Hassal, Legroux etc.) meist bei Nerven- und Nierenkrankheiten die Indigoausscheidung vermehrt fanden.

[8]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. S. 2.

ganz colossale Indicanmengen im Urin, die denen im Pferdeurin vorfindlichen gleichkamen. Diese beträchtliche Steigerung des Indicangehalts wurde auch erzielt, wenn er, den Krankheitsfall nachahmend, beim Thier eine Dünndarmschlinge unterband. Sie trat aber dann erst am zweiten bis vierten Tage in vollem Maasse auf, ebenso wie in einem Falle von Brucheinklemmung, welche nach 20stündigem Bestehen durch die Taxis beseitigt wurde. Dagegen war keine oder nur eine ganz geringfügige Steigerung der Indicanausscheidung bei Unterbindung des Dickdarms zu constatiren, und dementsprechend vermisste Jaffe auch die Indigovermehrung im Harn bei Coprostasen im Dickdarm [1]). Weiterhin kommt nach ihm eine pathologische Steigerung der Indicanabscheidung bei eitriger Peritonitis vor und ebenso bei Durchfällen, womit der schon seit langer Zeit bekannte bedeutende Indicangehalt des Choleraurins im Einklang steht. Dagegen hatte das Fieber keine Veränderung des Indigogehalts im Harn zur Folge. Diese Befunde Jaffé's sind seither im Wesentlichen bestätigt und durch Senator [2]) und Hennige [3]) dahin ergänzt worden, dass bei allgemeinen Consumptions- und Inanitionszuständen die Indigoausscheidung wächst. Vor allem ist auch beim Carcinom des Magens unabhängig vom Verhalten der Stuhlentleerung die Indigoausscheidung stark vermehrt gefunden worden, ebenso beim Magengeschwür, bei multiplen Lymphomen, bei Phthisis mit Durchfällen, und von Senator auch bei der Granularatrophie der Nieren, während die übrigen Formen der Nephritis und das reine Nierenamyloid keine Vermehrung zeigten. Eine Erklärung für das Vorkommen der vermehrten Indigoausscheidung in bestimmten Krankheiten zu geben, ist bis jetzt unmöglich und sollte auch bei den bis jetzt so spärlichen klinischen Untersuchungen über den Gegenstand vor der Hand nicht versucht werden. Nur für die Krankheiten, welche eine Unwegsamkeit des Darms speciell des Dünndarms veranlassen, wird kaum eine einfachere Erklärung der Indicanvermehrung im Harn gefunden werden können, als dass in jenen Fällen im Darm eine grössere Menge von Indol dem Produkt der Pancreasverdauung bezw. der Zersetzung des Eiweisses durch geformte Fermente zurückgehalten, resorbirt und als indoxylschwefelsaures Kalium im Urin ausgeschieden wird.

Der unmittelbar nach der Geburt gewonnene Harn von Neugeborenen enthält nach Senator's [4]) Untersuchungen keinen Indigo, im Einklang mit dem Umstand, dass die eigentliche Darmfäulniss im fötalen Darm fehlt, speciell kein Indol im Meconium nachweisbar ist.

In seltenen Fällen scheint auch schon innerhalb der Harnwege Indigo aus dem Harnindican sich zu bilden, so dass der Urin blaugefärbt entleert wird. Eine solche Indigurie beobachtete Beneke [5])

---

[1]) Vgl. die bestätigenden Resultate von de Vries. Diss. inaug. Kiel 1877.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 357.

[3]) Diss. inaug. Erlangen 1879.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. S. 1. 1880.

[5]) Pathol. des Stoffwechsels. S. 189.

bei einem Kranken mit Morbus Brightii, ebenso schon vor mehr als 30 Jahren Prout[1]) bei einem Nervenkranken. Spontan erfolgt diese Umsetzung des indoxylschwefelsauren Alkalis in Indigo zuweilen beim Stehen des Harns an der Luft, namentlich, wenn derselbe Blasenschleim beigemischt enthält und in Fäulniss übergeht.

Ein interessanter hierher gehöriger Fund wurde von Ord[2]) gemacht, welcher einen markstückgrossen, über 2 Grm. schweren, aus Indigo bestehenden Harnstein im Nierenbecken eines Kranken mit Nierensarcom fand.

Der Indigostein hatte eine dunkelbraune Farbe und war zum Theil mit einer dicken körnigen mattglänzenden Lage von schwarzblauer Farbe bedeckt. Beim Ueberstreichen über ein Blatt Papier bildete sich eine schwarzblaue Linie. Die chemische und mikroskopische Untersuchung ergab eine Zusammensetzung des Steins aus Blutgerinnseln, crystallisirtem phorphorsaurem Kalk und einer reichlichen Quantität Indigo.

Analog dem Indol wird, wie Brieger[3]) gefunden hat, ein zweites dem Indol nahestehendes Fäulnissprodukt, das Skatol als Skatoxylschwefelsäure im Harn ausgeschieden. Durch oxydirende Agentien spaltet sie sich in einen burgunderrothen Farbstoff und Schwefelsäure. Die Rothfärbung des Harns bei Zusatz von Oxydationsmitteln, wie sie bisweilen beobachtet wird, dürfte daher nach Brieger[4]) von der Zerlegung des Skatoxyls herrühren.

Phenolderivate.

Phenolschwefelsäure, Parakresol, Oxyphenylsäuren, Hydrochinon.

Die im Harn zur Ausscheidung gelangenden Phenolderivate sind die Phenolschwefelsäure, die Parakresolschwefelsäure (ferner die Paroxyphenylessigsäure, Paroxyphenylpropionsäure) und das Brenzkatechin bezw. Hydrochinon.

Ueber das Verhalten dieser Phenolderivate im Harn von Kranken sind noch weniger Erfahrungen gesammelt, als über die pathologische Indoxylausscheidung.

Salkowski[5]) war der Erste, welcher im Harn von 2 an Ileus und eitriger Peritonitis leidenden Patienten neben einem reichlichen Gehalt von Harnindican weit die Norm (0,015 pro Tag) überschreitende Mengen von Phenol nachwies, ebenso in einem Falle von Phthisis pulm. und von Lymphsarkoma abdomin. ohne Darmstenose, und besonders auch in einem Fall von Magenectasie; zugleich war in diesen Fällen starke Harnindicanreaction zugegen, Salkowski nahm schon damals an, dass die „Phenol"reaction in der Hauptsache der Anwesenheit von Kresol zuzuschreiben sei, was später von Brieger

[1]) Ibid. S. 188.

[2]) Mitgetheilt von Seemon. Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 365.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 414. 1880.

[4]) Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. 3. Heft 3. Sep.-Abdr. S. 4.

[5]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 818.

bestätigt wurde. Dieser selbst hat mehrere Arbeiten[1]) über die Phenolausscheidung in Krankheiten veröffentlicht. Er fand, dass die Indoxyl- und Phenolausscheidung nicht immer gleichmässig steigt und fällt, ja auch die Excretion der Phenyloxysäuren nicht in umgekehrt proportionalem Verhältniss zu derjenigen des Phenols steht. Zunächst constatirte er, dass bei Krankheiten mit Depression des Stoffwechsels, bei Anaemie, Leukaemie, Phthisis, Lues, chronischem Magenkatarrh u. a. die Phenolausscheidung im Allgemeinen reducirt ist, und noch mehr bei hochfebrilen Krankheiten, wie bei der Pneumonie, Rheumatismus, Meningitis. Eine Ausnahme machen in dieser Beziehung nur gewisse Infectionskrankheiten. Speciell sind es Diphtherie, Scharlach, Erysipelas faciei und Pyaemie, in welchen die Phenolausscheidung hohe Werthe zeigt, während andere Infectionskrankheiten, wie Typhus abdominalis und recurrens, Intermittens, Variola haemorrhagica und Meningitis cerebrospinalis, niedrige Phenolmengen im Harn aufweisen. Man wird daher, wie Brieger ausführt, zu der Annahme geführt, dass jene erstgenannten Infectionskrankheiten gewissermassen genetisch zusammengehören, „Fäulnisskrankheiten“ κατ ἐξοχήν sind. Denn dass Fäulnissprocesse im Körper die Phenolbildung und -excretion steigern, ist nach dem, was wir über die Bildung der genannten Stoffe der aromatischen Gruppe überhaupt wissen, selbstverständlich.

In erster Linie ist es die Darmfäulniss, welche neben Indol und Scatol auch Phenol im Darmrohr erzeugt[2]). Das letztere wird aus dem Darm in grösserer Menge resorbirt, wie Salkowski[3]) direct zeigte, indem der bis dahin phenolfreie Harn von Hunden phenolhaltig wurde, nachdem er eine Unterbindung des Darmkanals vorgenommen hatte. So erklärt sich aufs Einfachste die Steigerung des Phenolgehalts des Urins im Verlaufe des Ileus, da die dabei bestehende Behinderung der Fortbewegung des Darminhalts und die hierdurch bedingte Steigerung der Phenolbildung im Fortgang der Pancreasverdauung für eine stärkere Resorption und Ausscheidung von Phenol (und Indoxyl s. o.) verantwortlich gemacht werden muss. Aehnlich erklärbar ist die Erhöhung des Phenolgehaltes des Urins bei Kranken mit Peritonitis und Perityphlitis und dadurch geschaffener Atonie der Därme. Bei Krankheiten endlich, wo ausserhalb des Darms in der Lunge, Pleurahöhle der Lunge etc. eiweisshaltige Massen faulen, wie bei Gangräna pulmonum, putrider Bronchitis, Pleuritis putrida, der Luft ausgesetzten Carcinomen (Carc. recti, uteri, ventriculi etc.) und bei hochgradiger Magenectasie, ist das Auftreten abnorm grosser Mengen von Phenol im Urin ebenfalls leicht verständlich. Bei einem Kranken mit jauchigem[4]) Empyem erhielt Brieger die

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2. S. 241. 1878. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. Heft 3. 1880.

[2]) Nencki u. Brieger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. 1877. S. 1033.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 73. S. 409.

[4]) Die Anwesenheit von Phenol im jauchigen Eiter ist von Brieger direct nachgewiesen worden.

abnorme Tagesmenge von 0,63 Grm. Phenol. Dagegen war auffallender Weise im Harn eines Kranken mit Icterus catarrhalis Phenol nur in Spuren vorhanden, trotzdem nach der allgemeinen Annahme mit Abschluss der Galle die Zersetzung im Darmrohr in abnorm hohem Grade sich entwickeln sollte.

Ausser dem Indoxyl und Phenol, bezw. Parakresol kommen im Harn des Menschen noch weitere Stoffe der aromatischen Gruppe, an Schwefelsäure gebunden, vor: Brenzkatechin und Hydrochinon.

Das Brenzkatechin wurde von Baumann[1]) als ein, wenn nicht regelmässiger, so doch häufiger Bestandtheil des normalen Harns nachgewiesen. In abnorm grosser Menge entdeckten dasselbe im Urin eines Kindes zuerst W. Ebstein und Müller[2]). Der farblos entleerte Urin färbte sich beim Stehen an der Luft dunkel, besonders nach Zusatz von Alkali durch Sauerstoffabsorption und reducirte Silberlösung und alkalische Kupfersolution. Die durch Extraction mit Aether gewonnene reine Substanz gab mit Eisenchlorid die Reaction des Brenzkatechin: Grünfärbung in Violet übergehend nach Zusatz von Ammoniak. Aehnliche Reactionen bekamen auch Fürbringer[3]) bei der Untersuchung des Urins von einem Kranken mit Phthise und ebenso Fleischer[4]) in einem andern Falle. In beiden Beobachtungen war die Dunkelfärbung und die stark reducirende Eigenschaft des Harns zweifellos; indessen ist nicht auszuschliessen, dass es sich in den betreffenden Harnen vielmehr um verstärkte Ausscheidung von Hydrochinon gehandelt hat, das ausser der Eisenchloridreaction dem Brenzkatechin so ähnlich sich verhält. Von dem Hydrochinon ist neuerdings von Baumann und Preusse[5]) nachgewiesen, dass es bei der Phenolintoxication von Thieren im Harn auftritt und zwar in reichlichen Mengen, während das Brenzkatechin unter diesen Verhältnissen nur in Spuren sich findet. Von der Anwesenheit von Hydrochinon machen dieselben Autoren[6]) auch die häufig am Krankenbett beobachtete Dunkelfärbung des Urins nach Carbolsäuregebrauch abhängig, indem die ungefärbte Hydrochinonschwefelsäure sich spaltet, das freigewordene Hydrochinon Sauerstoff aufnimmt und sich in braune Producte verwandelt.

Milchsäure.

Die Milchsäure ist 1807 von Berzelius[7]) im Harn entdeckt und von demselben als die Ursache der sauren Reaction des Urins angesehen worden. Durch spätere Untersuchungen wurde indessen die Annahme, dass die Milchsäure ein normaler Bestandtheil des Harns

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 63. 1875.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 62. S. 554. 1875.

[3]) Berliner klin. Wochenschr. 1875. No. 24. S. 26.

[4]) Ibid. No. 39. 40.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 156. 1879.

[6]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879. Phys. Abth. S. 245.

[7]) Thierchemie, deutsch von Wöhler 1831. S. 338.

sei, immer unsicherer, und Lehmann[1]) sprach schon in den fünfziger Jahren die Ansicht aus, dass die Milchsäure, wenn sie überhaupt im Harn vorkomme, ein höchst variabler Bestandtheil desselben sei.

Seine eingehenden Untersuchungen über den Gegenstand ergaben, dass unter physiologischen Verhältnissen in gewissen Fällen die Milchsäure im Harn nachweisbar ist, in anderen ganz fehlt. Ersteres Verhalten zeigt der Urin dann, wenn eine grössere Zufuhr milchsaurer Salze zum Blut stattfindet, sei es als Produkt stärkerer Muskelthätigkeit, sei es als Folge des Genusses der entsprechenden Nahrungsmittel, oder mangelhafter Oxydation im Blute. Daher rührt es, dass in einzelnen Krankheiten mit partieller Erschlaffung des Lungengewebes und im Fieber Milchsäure im Harn erscheine. Fast durchgängig sei damit eine Abscheidung von oxalsaurem Kalk verbunden, so beim Emphysem, der Rhachitis und Osteomalacie, wo im kranken Knochen C. Schmidt[2]) Milchsäure, Lehmann eine Vermehrung derselben im Harn constatirte. Im Blute verweilen milchsaure Salze nur kürzeste Zeit als solche: 13 Minuten nach Einnehmen von 15 Grm. Natr. lactic. reagirte der Harn alkalisch und in noch kürzerer Frist war diese Reaction warzunehmen, wenn die Milchsäure nicht per os, sondern Hunden in die Jugularis injicirt wurde[3]).

Der von C. Schmidt geführte Nachweis von Milchsäure im osteomalacischen Knochen ist seither mehrfach bestätigt worden (O. Weber[4]) u. A.). Auch im Harn Osteomalacischer haben ausser Lehmann verschiedene Autoren Milchsäure gefunden. Besonders auffällig war das Verhalten des Urins in einem Falle von Moers und Muck[5]), in welchem der Milchsäuregehalt des Urins mit der fortschreitenden Genesung immer mehr bis zum vollständigen Verschwinden abnahm. Ebenso vermochten Langendorff und Mommsen[6]) in einem Falle von Osteomalacie Milchsäure im Harn nachzuweisen, fanden sie aber auch im Urin einer gesunden Controlperson, und Schmutziger[7]) suchte sie andererseits vergeblich im Harn bei puerperaler Osteomalacie. Unter solchen Umständen ist bis jetzt auf die positiven Milchsäurenachweise im Harn von Osteomalacischen noch kein grosses Gewicht zu legen, zumal auch die Versuche, durch Fütterung mit Milchsäure bei Thieren künstlich Osteomalacie zu erzeugen, bis jetzt sehr zweifelhafte Resultate ergeben haben. Dasselbe gilt für die Befunde im Harn von Rhachitischen, wo ebenfalls Milchsäure von einzelnen Autoren gefunden wurde (v. Gorup[8]) u. A.).

Auch im Harn von Leukämischen wurde Milchsäure nachgewiesen (W. Körner, Jacubasch[9]); ihr Vorkommen im Harn bei

---

[1]) Lehrb. der phys. Chem. 1850. Bd. 1. S. 103.

[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 61. S. 302. 1847.

[3]) l. c. S. 102.

[4]) Virchow's Arch. Bd. 38. S. 1. 1867.

[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5. S. 485. 1869.

[6]) Virchow's Arch. Bd. 69. S. 452. 1877.

[7]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 946.

[8]) Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1875. S. 609.

[9]) Virchow's Arch. Bd. 43. S. 196. 212. 1868.

der Leukämie ist vielleicht mit einer übermässigen Bildung der Milchsäure in der vergrösserten Milz oder in einzelnen schweren Fällen möglicher Weise mit der dabei stattfindenden Steigerung des Eiweisszerfalls in Beziehung zu bringen. Uebrigens konnte Salkowski[1]) selbst in grossen Mengen leukämischen Urins Milchsäure nicht auffinden.

Von besonderem Interesse ist die Entdeckung der Fleischmilchsäure im Harn von Phosphorvergifteten durch O. Schultzen[2]), welche bei solchen Kranken in beträchtlicher Menge abgeschieden wird, während sie bei der klinisch oft so ähnlich verlaufenden acuten gelben Leberatrophie stets nur in kleinen Mengen im Harn erscheint. Die Quelle der Fleischmilchsäurebildung ist vielleicht in dem die Phosphorvergiftung characterisirenden, stärkeren Zerfall der Eiweisskörper zu suchen, als deren stickstofffreies Spaltungsproduct die Milchsäure anzusehen wäre[3]), eine Anschauung, die durch den neuesten Fund Demant's[4]) eine Bestätigung erhält, welcher in den Muskeln von hungernden Thieren reichliche Mengen Milchsäure nachwies, zu einer Zeit, wo schon jede Spur der Kohlehydrate im Muskel verbraucht war, so dass eine Betheiligung der Eiweissstoffe an der Bildung der Milchsäure nicht von der Hand zu weisen ist.

Die Fleischmilchsäure ist bekanntlich ein Stoffwechselproduct des thätigen Muskels. Die unlängst publicirten Versuchsresultate Spiro's[5]) machen es wahrscheinlich, dass die Zersetzung der hierbei in's Blut gelangenden Milchsäure nicht so rasch vor sich geht, dass nicht ein Theil unzersetzt im Urin zur Abscheidung gelangen könnte. Dementsprechend fand Spiro auch im menschlichen Harn nach beträchtlichen Muskelanstrengungen kleine Mengen von Milchsäure. Mit dem Stoffwechsel des Muskels kann endlich auch der Befund Simon's und Wibel's[6]) in Zusammenhang gebracht werden, welche Fleischmilchsäure im Harn von Trichinösen nachwiesen.

Ausser den angeführten normalen Harnbestandtheilen zeigen noch einige weitere Stoffe, die zu den normalen, im Harn erscheinenden Substanzen gerechnet werden müssen, pathologische Excretionsveränderungen, nämlich die Oxalsäure, das Xanthin und die Hippursäure. Das Verhalten ihrer Ausscheidung in Krankheiten wird aber, wie ich glaube, richtiger unter den „Sedimenten des Harns“ besprochen, weshalb ich in dieser Beziehung auf das betreffende Capitel verweise.

---

[1]) Virchow's Arch. Bd. 52. S. 58. 62. 1871.

[2]) Beilstein's Zeitschr. f. Chem. 1867. S. 138. — Charité-Annalen 1869. Bd. 15. S. 1 ff. Hoppe-Seyler konnte übrigens die Säure in seinen Fällen von Phosphorvergiftung nie nachweisen (physiol. Chem S. 826).

[3]) Vgl. Schultzen u. Riess l. c.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 381.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 111.

[6]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 4. S. 139. 1871.

Capitel IV.

Auftreten abnormer Bestandtheile im Harn.

I. Albuminurie.

Kein pathologischer Bestandtheil des Urins hat für den Arzt so grosse practische Bedeutung als das Eiweiss. Sein Auftreten im Harn ist in weitaus der Mehrzahl der Fälle abhängig von wichtigen, nicht selten irreparablen Veränderungen des Harnapparates und bis vor Kurzem galt jede, selbst die geringfügigste Albuminurie für eine ausnahmslos pathologische Erscheinung. Das letztere ist nun freilich in vollem Umfange nicht mehr zutreffend, indem auch beim Gesunden ausnahmsweise geringe Mengen von Eiweiss in den Harn übergehen können [1]).

Im Ganzen und Grossen ist aber der Satz immer noch unbestreitbar, dass der Nachweis von Eiweiss im Urin ein wichtiger Fingerzeig ist für Störungen, welche in der Abscheidung des Urins in den Nieren vor sich gegangen sind, oder für Veränderungen in den harnabführenden Wegen, die eine Beimischung von Albumen zu dem ursprünglich in den Nieren eiweissfrei abgesonderten Urin zur Folge haben.

Indem ich bezüglich der Methoden, Albumen im Harn nachzuweisen, auf den I. Theil des Werkes verweise, beschränke ich mich in diesem Capitel darauf, einige am Krankenbett, namentlich in diagnostischer Beziehung in Frage kommenden Punkte über den Nachweis des Eiweisses im Urin kurz anzuführen.

Eiweisshaltiger Urin ist häufig schon unmittelbar nach der Ausscheidung trübe und lässt nach kurzem Stehen nicht selten ein mehr oder weniger starkes Sediment fallen, welches aus geformten Eiweissstoffen: Harncylindern, Blutgerinnseln, Eiterkörperchen besteht. Ist ein solches vorhanden, so giesst man, um dasselbe speciell auf seine einzelnen Bestandtheile chemisch und mikroskopisch zu untersuchen, die über ihm stehende Flüssigkeit ab, und bringt eine kleine das Sediment enthaltende Probe des Urins in ein Spitzglas, an dessen Grund das Sediment nach einiger Zeit sich ansammelt und zu näherer Untersuchung verwendet werden kann (s. u.). Die abgegossene Flüssigkeit oder der von Anfang an sedimentfreie auf Eiweiss zu prüfende Urin wird nun filtrirt. Das Filtrat ist leicht getrübt oder wasserhell, schäumt stark beim Schütteln und lässt den überstehenden Schaum langsam verschwinden. Wie oben ausgeführt, kann nun durch die verschiedensten Methoden die Anwesenheit von Eiweiss in dem filtrirten Urin nachgewiesen werden. In weitaus der Mehrzahl der Fälle genügt es, eine derselben in Anwendung zu bringen, in allen den Fällen dagegen, wo es sich um die Constatirung von Spuren von Eiweiss in dem zu untersuchenden Urin handelt, oder wo sonstwie Zweifel über die Natur des als Eiweiss imponirenden Körpers bestehen, empfiehlt es sich,

[1]) S. d. Untersuchungen von mir u. Anderen. Virchow's Arch. Bd. 72. u. A.

die ganze Reihe der früher angegebenen Eiweissreactionen durchzuprüfen, um volle Sicherheit über die Existenz von Albumen in dem betreffenden Urin zu erhalten. Die am häufigsten in der Praxis geübte und fast immer ausreichend sichere Methode des Eiweissnachweises ist die, dass von dem filtrirten Urin im Reagenzglase ein ca. $^1/_6$ des letzteren betragendes Quantum zum Kochen erhitzt und hierauf Salpetersäure bis zur stark saueren Reaction zugesetzt wird. Hierbei kann sich eine beim Kochen gebildete weissliche Trübung vollständig wieder lösen, dann nämlich, wenn der durch das Kochen gebildete Niederschlag seine Entstehung phosphorsauren Erden verdankt, welche im nicht gekochten Urin durch die in ihm enthaltene Kohlensäure in Lösung erhalten, nach Austreiben der letzteren in der Hitze niederfallen und durch Zusatz von Salpetersäure wieder gelöst werden. Löst sich dagegen durch den Säurezusatz der Niederschlag nur theilweise, so ist neben den Erdphosphaten auch Eiweiss in dem betreffenden Harn vorhanden. Gewöhnlich wird indessen bei Anwesenheit von Eiweiss im Harn der beim Kochen des Urins entstehende Niederschlag nach Zusatz der Säure nicht nur nicht weniger, sondern reichlicher, und scheidet sich beim Erkalten in Form von Flöckchen aus, welche sich nach und nach in einer immer dichter werdenden Schicht zu Boden setzen. Ein auf diesem Wege gewonnener bleibender Niederschlag, dessen Farbe gewöhnlich weisslich, selten braun-röthlich ist, beweist mit Sicherheit die Anwesenheit von Eiweiss im Urin. Ist nur wenig Albumen im Urin enthalten, so entsteht kein differenzirter Niederschlag, sondern nur eine bleibende Trübung.

Mit dem Salpetersäurezusatz braucht man nicht ängstlich zu sein, im Gegentheil können bei zu geringem Säurezusatz Eiweisskörper in Lösung bleiben, beziehungsweise ein Anfangs gebildeter Niederschlag sich wieder auflösen, bis erst ein reichlicher Säurezusatz den Niederschlag dauernd macht.

Nimmt man dagegen statt der Salpetersäure zur Ausfällung des Eiweisses verdünnte Essigsäure, so dürfen nur wenige Tropfen davon benutzt werden, weil ein Ueberschuss von Essigsäure zum ungekochten Urin gesetzt das Eiweiss in Acidalbumin umsetzt und seine vollständige Ausfällung beim Kochen hindert. Reichlicher Zusatz von Essigsäure ist andererseits bei den folgenden zwei praktisch zu verwerthenden Methoden des Eiweissnachweises geboten, nämlich bei der Probe mit Ferrocyankalium und schwefelsaurem Natron: bei ersterer fügt man zu dem mit Essigsäure stark angesäuerten Urin einige Tropfen Ferrocyankalium, worauf in der Kälte ein weisser flockiger Niederschlag entsteht, bei der letztgenannten ein der Flüssigkeit gleiches Volum einer concentrirten Glaubersalzlösung, worauf beim Erhitzen eine vollständige Coagulation des im Harn befindlichen Albumins erfolgt.

Auf die angegebene Weise kann der sichere Nachweis geführt werden, ob der Harn Eiweiss enthält oder nicht. Dagegen ist mit den genannten Reactionen nicht zu entscheiden, welcher Art die in dem Urin enthaltenen Eiweissstoffe sind. Da der Harn in der Hauptsache als ein Filtrat aus dem Blute angesehen werden muss, so ist von vornherein zu erwarten, dass in Fällen, wo derselbe albuminhaltig ist, die verschiedenen Eiweissstoffe des Blutes mehr oder weniger vollständig in ihm erscheinen werden. Daraufhin gerichtete Untersuchungen haben denn auch wirklich ergeben, dass nicht nur das Serumalbumin, der hauptsächlichste Albuminstoff des Blutes in den Harn

übertritt, sondern dass auch der zweite Eiweissstoff des Blutserums, das Serumglobulin,[1]) im Eiweissharn erscheint. Ausser diesen dem Serum eigenthümlichen Eiweissstoffen hat man auch die an die rothen Blutkörperchen bezw. die Blutfarbstoffe gebundenen Albuminstoffe im Urin zu erwarten, sobald ganze rothe Blutkörperchen (Hämaturie) oder Blutfarbstoffe ausgeschieden werden (Hämoglobinurie). Der Nachweis dieser letzteren Albuminstoffe wird in einem gesonderten Capitel seine Beschreibung finden; bez. des Nachweises von Serumglobulin s. Theil I, S. 210.

Ausser diesen im Blut vorkommenden Eiweissstoffen hat man im Harn von Serumglobulin und Serumalbumin abweichende Proteïnstoffe nachgewiesen oder wenigstens nachweisen zu können geglaubt, nämlich Metalbumin, Paralbumin, Nephrozymase und Hemialbumose.

Von diesen ist die Existenz der beiden ersteren im Urin höchst fraglich. Denn einerseits müssen die Reactionen genannter Eiweissmodificationen, seit wir das Verhalten des Serumglobulins und den Einfluss der Salze auf die Albuminreaction kennen gelernt haben, überhaupt mit einer gewissen Reserve vorderhand beurtheilt werden, andererseits sind Metalbumin und Paralbumin nur in höchst seltenen Fällen im Urin nachgewiesen worden. Das erstere fand Eichwald[2]) mit den für dasselbe von Scherer angegebenen Reactionen in zwei Fällen von chronischen Morbus Brightii. Das Paralbumin, welches vorzugsweise in Ovarialcysten nachgewiesen wurde und durch specifische Reactionen von dem gewöhnlichen Eiweiss unterschieden sein sollte, wurde auf Grund der letzteren, von Terreil[3]) und mir[4]) in einem Fall von chronischen Morbus Brightii gefunden.

Nach Béchamp findet sich weiterhin in jedem normalen Urin eine durch die 3fache Menge 90 pCt. Alkohols ausfällbare in Wasser lösliche Proteïnsubstanz, welche bei 60—70° Stärke in Zucker verwandelt, die sog. Nephrozymase. Nach meinen Untersuchungen[5]) ist diese Nephrozymase Béchamp's kein einfacher Körper, sondern ein Gemisch zweier Substanzen, eines Eiweissstoffes und eines saccharificirenden Körpers. Gewöhnlich finden sich in dem Alcoholniederschlag beide Stoffe zugleich, in einzelnen Fällen bald der eine, bald der andere allein. Von denselben ist der Eiweissstoff in seiner Natur bis jetzt nicht sicher bestimmbar. Der saccharificirende Körper dagegen ist zweifelsohne das diastatische Ferment, das in den verschiedensten Körperorganen und auch im Urin nachgewiesen ist.

Die Hemialbumose (Kühne), welche in neuester Zeit mehrfach der Gegenstand specieller Untersuchungen geworden ist[6]), bildet eine Mittelstufe zwischen Eiweiss und Pepton und besitzt characteristische Reactionen, bezüglich deren auf Theil I, S. 211 verwiesen werden muss. Im Urin von Kranken ist diese Proteïn-

---

[1]) s. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 72. 1877, sowie die neueste Arbeit von Estelle, Revue mensuelle de Méd. et Chir. 1880.

[2]) Würzburger medic. Zeitschrift, 1864, S. 350.

[3]) Gaz. des hôpit. 1863, 63.

[4]) Sitzungsber. der physic. medic. Societät, 1878, S. 112.

[5]) l. c. S. 113.

[6]) s. die Hauptarbeit von E. Salkowski, Virchow's Archiv. Bd. 81. S. 552. 1880.

substanz einige Male nachgewiesen worden, zuerst vor 30 Jahren im Harn eines Osteomalacischen von Bence Jones[1]); ich selbst habe den Stoff kürzlich in einem Fall von mit Urticaria auftretender Albuminurie constatirt[2]), und kürzlich auch Neale[3]) in einem Falle von Hämoglobinurie.

Im engen Anschluss an den letztgenannten Stoff stehen die Peptone, welche neuerdings von verschiedenen Autoren im Urin aufgefunden wurden. Zum Unterschied von den Hemialbumosen ist man heutzutage berechtigt, diejenigen Proteïnsubstanzen als Peptone zu bezeichnen, deren Lösung beim Kochen nicht gerinnt, und ebensowenig weder bei Zusatz von Kochsalz und Essigsäure noch bei Behandlung mit Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt wird, dagegen einen Niederschlag giebt mit Tannin, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und Jodquecksilberkalium (Brücke). Die Hauptschwierigkeit, Peptone im Harn aufzufinden, liegt weniger in dem Nachweis genannter Reactionen, als vielmehr darin, dass es schwer hält, den Harn, welcher Albumen und Peptone zugleich enthält, vollständig von seinem Eiweiss zu befreien, indem die gewöhnliche Methode der Eiweissausfällung durch Säurezusatz und Kochen keine Garantie giebt, dass der betreffende Harn sein Eiweiss vollständig verliert.

Um eine vollkommene Abscheidung des Eiweisses aus Flüssigkeiten zu ermöglichen, hat Fr. Hofmeister[4]) neuestens ein Verfahren angegeben, welches seinem Zweck in besserem Maasse entspricht, als die bisherigen Methoden. (s. Theil I, S. 215). Maixner[5]) hat, um die nach dem Hofmeister'schen Verfahren vom Eiweiss getrennten Peptone weiter zu isoliren, die peptonhaltige Flüssigkeit mit Tannin gefällt, den Peptontanninniederschlag auf einem Filter gesammelt, mit einer sehr schwachen Tanninlösung oder einer Mischung von schwacher Tannin- und Magnesialösung gewaschen, dann mit Barythydrat verrieben, kurze Zeit erwärmt, das ausgeschiedene Tannin abfiltrirt und das Filtrat tüchtig mit Luft geschüttelt, bis es sich entfärbt hatte. Die Flüssigkeit wurde hierauf nochmals filtrirt, (da sich möglicherweise ein flockiger Niederschlag abscheidet) und das nur noch schwach gefärbte Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure bis zur vollkommenen Ausfällung des Baryts versetzt, worauf eine klare, mitunter farblose, zum Nachweis der Peptone vollständig brauchbare Flüssigkeit gewonnen wurde. Ueber die Reaction der Peptone s. Theil I, S 214).

Wir haben bis jetzt blos der Eiweissstoffe Erwähnung gethan, welche im gelösten Zustande im Harn sich vorfinden. Daneben kommt aber auch ungelöstes Eiweiss im Urin vor, nämlich Fibringerinnsel in grösseren Flocken und Klumpen und die mikroskopisch nachweisbaren sogenannten Harncylinder.

Die ersteren, die derben Fibringerinnsel, werden sehr selten mit

[1]) Annalen der Chem. und Pharm. 1848. Bd. 67. S. 97.
[2]) Correspondenz-Blatt des allgem. ärztl. Ver. v. Thür. 1878. No. 5.
[3]) Lancet. Nov. 1879.
[4]) Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chem. Bd. II. S. 294.
[5]) Prag. Vierteljahrsschr. 1879.

dem Urin entleert und kann dieser pathologische Zustand der Harnabscheidung als „Fibrinurie“ bezeichnet werden[1]).

Um die Zusammensetzung der Gerinnsel aus Fibrin zu documentiren, müssen dieselben in Essigsäure quellen, und sich theilweise lösen; ebenso verhält sich das Fibrin gegen Chlornatrium- oder Salpeterlösungen, auch Alkalien lösen es. Starke Mineralsäuren, speciell Salpetersäure, machen das Fibrin schrumpfen, ebenso geschieht dies beim Kochen desselben in Wasser von 72°. Aus Wasserstoffsuperoxyd entwickelt feuchtes nicht gekochtes Fibrin Sauerstoff.

Die sogenannten Harncylinder stellen mikroskopische cylindrische Gebilde dar, welche unbedenklich als Abgüsse der Harnkanälchen angesehen werden dürfen, da man in Fällen, wo sie während des Lebens der Kranken im Urin abgeschieden wurden, in der Leiche die Harnkanälchen der betreffenden Nieren von Cylindern ausgefüllt fand, welche mit jenen intra vitam beobachteten identisch waren. Sie sind im Jahre 1842 von Henle[2]) im Harn zuerst gesehen worden und seither vielfach der Gegenstand specieller mikroskopischer Untersuchung, sowie der experimentellen Forschung gewesen, ohne dass es bis jetzt gelungen wäre, vollständige Klarheit in ihre Morphologie und Pathogenese zu bringen. Da die genannten Gebilde nur im Sediment gewisser Urine nachweisbar sind, so werden dieselben in dem Capitel „Urinsedimente“ erst unten ausführlich besprochen werden.

Treten wir nunmehr an die viel ventilirte, schwierig zu entscheidende, in klinischer Beziehung aber um so wichtigere Frage heran, unter welchen Verhältnissen Eiweiss im Urin erscheint, so ist eine Beantwortung derselben nur möglich, wenn wir von den allgemeinen physiologischen Bedingungen der Harnabscheidung überhaupt ausgehen. Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die Grundsätze, welche für die Wasserabscheidung und die Secretion der festen Bestandtheile in der normalen Niere gelten, so sind wir hauptsächlich auf Grund der überzeugenden Heidenhain'schen Untersuchungen zu dem Resultat gekommen: 1) dass die Wasserabscheidung wesentlich im Glomerulus erfolgt und nur in ganz untergeordneter Weise den Harnkanälchen die Fähigkeit zukommt, sich an der Wasserabscheidung unter Umständen zu betheiligen, dass weiterhin die Grösse der Wasserabscheidung in erster Linie von der Blutströmungsgeschwindigkeit im Glomerulus abhängt, indem sich die Glomerulusepithelien dementsprechend activ an der Wasserabscheidung betheiligen, so dass deren Maass durch die Menge des in der Zeiteinheit sie tränkenden Blutes bestimmt wird, und endlich, dass der Blutdruck bei diesem Vorgang jedenfalls nur eine untergeordnete Rolle spielt, d. h. nur ein jene Zellenfunction unterstützendes Moment abgibt; 2) dass die festen Bestandtheile des Harns durch die active Thätigkeit der Epithelien der Harnkanälchen, speciell derjenigen der gewundenen, aus der umgebenden Lymphe extrahirt und an die Flüssigkeit in den Harn-

---

[1]) Fälle von Fibrinurie s. F. u. H. Nasse, Unters. zur Physiol. u. Pathol. 2. Heft. Bonn 1835. — Senator, l. c.

[2]) Zeitschr. f. rationelle Medicin. Bd. 1. S. 68.

kanälchen abgegeben werden. Der normale Urin enthält bei einer verschwindend kleinen Zahl von Individuen, wovon später noch die Rede sein wird, Eiweiss in unbedeutender, 0,1 pCt. nie übersteigender Menge. In weitaus der Mehrzahl der Fälle dagegen findet sich im normalen menschlichen Harn entschieden keine Spur von Eiweiss, und wirft sich daher von selbst die Frage auf, was die Ursache dieser Erscheinung ist. Da das Wasser und die festen Bestandtheile des Harns aus dem eiweisshaltigen Blute abgeschieden sind, so müssen nothwendig bei der Urinsecretion unter normalen Verhältnissen Bedingungen obwalten, welche verhindern, dass der abtropfende Harn Bluteiweiss enthält. Dieselben können nach zwei Richtungen hin gesucht werden. Entweder tritt mit dem Harnwasser im Glomerulus auch Eiweiss aus den Knäuelgefässen aus und wird dasselbe beim Vorrücken durch die Harnkanälchen von deren Epithelien resorbirt und so dem Urin wieder vollständig entzogen, oder aber es wird das Bluteiweiss an seinem Austritt im Glomerulus in die harnabführenden Wege durch die Membran der Knäuelgefässe beziehungsweise deren Epithelien verhindert.

Die erstere der genannten Erklärungen ist in dieser Fassung zuerst von v. Wittich[1]) plausibel gemacht worden und spräche für dieselbe der Umstand, dass die normalen Transsudate der verschiedensten Körperhöhlen eiweisshaltig abgeschieden werden, und dass die in anderer Beziehung sichergestellte active Thätigkeit der Epithelien der Harnkanälchen für eine Resorption von Eiweiss ungezwungen in Anspruch genommen werden könnte. Allein abgesehen davon, dass die Transsudate heutzutage als Lymphe betrachtet werden und deswegen ihre Abscheidung mit der des Harns nicht ohne weiteres in Parallele gestellt werden darf, reden die neuesten Untersuchungen über die Pathogenese der Albuminurie der zweiten Erklärungsmöglichkeit so entschieden das Wort, dass heutzutage die Eiweisslosigkeit des im Glomerulus secernirten Urins als unzweifelhafte physiologische Thatsache betrachtet werden darf.

Durch die Versuche Posner's[2]), der nach Kochen der frisch ausgeschnittenen Nieren in den Kapseln Flüssigkeitsgerinnung vermisste und ebenso durch die Ribbert'schen[3]) Experimente, wonach durch Absperrung der Circulation in der Niere Austritt von Eiweiss aus dem Glomerulus einige Zeit nach Aufhebung der Abklemmung beginnt, allmälig sich steigert und wieder rückgängig wird, ist ein- für allemal bewiesen, dass der im Glomerulus abgeschiedene Harn normaler Weise kein Serumeiweiss enthält.

Finden wir Eiweiss im Urin, so ist dies, wie schon bemerkt, eine pathologische Erscheinung, welche unter den allerverschiedensten Krankheitsverhältnissen auftritt und eine Störung jener normalen Se-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 10.

[2]) Virchow's Arch. 1880. Bd. 79. S. 311.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 836.

cretionsbedingungen in der Niere voraussetzt. Eine seit langer Zeit von den verschiedensten Autoren (Cl. Bernard, Stokvis[1]) etc.) bestätigte Beobachtung ergibt, dass Hühnereiweiss in den Magen gespritzt oder direct in die Circulation gebracht, constant in den Harn übergeht. Der Ort, wo dieser Uebergang des Hühneralbumins in der Niere erfolgt, ist durch die sinnreichen Experimente Nussbaum's[2]) festgestellt worden. Unterband derselbe die die Knäuelgefässe der Amphibien versorgenden Nierenarterien und injicirte Harnstoff in das Blut (s. oben), so trat in dem Harn kein Eiweiss auf, während dasselbe unter normalen Verhältnissen mit grösster Leichtigkeit abgeschieden wurde. Dasselbe, den Uebertritt des Hühnereiweisses aus dem Blut in den Müller'schen Kapseln, hat neuestens Ribbert auch für die Säugethierniere durch directe Beobachtung constatirt, indem in den Partien der Niere, wo geronnenes Eiweiss in den Harnkanälchen sich fand, immer auch die zugehörigen Glomeruli mit Albumen versehen waren. Ist es danach schon wahrscheinlich, dass auch das Serumeiweiss in den oben angeführten Fällen von normaler Albuminurie und ebenso unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen im Glomerulus das Blut verlässt und dem Harne sich beimischt, so erhält diese Annahme noch eine zweite Stütze in dem Funde Ribbert's, dass im Verlaufe der durch die Abklemmung der Nierenarterien hervorgerufenen Störungen speciell die Kerne des Glomerulusepithels erheblich anschwellen und jede Zelle als hoher Buckel in das Lumen der Kapsel vorspringt. Diese anatomischen Veränderungen legen auch den Schluss sehr nahe, dass gerade die Epithelien des Glomerulus es sind, von deren normalem Verhalten die Eiweisslosigkeit des Glomerulussecrets abhängt. Mit dieser Annahme einer cellulären specifischen Thätigkeit der Glomerulusepithelien, welche unter normalen Verhältnissen die Retention des Eiweisses bewirken würde, stehen die früheren Auseinandersetzungen über die active Thätigkeit der Nierenepithelien überhaupt im besten Einklang. Sobald durch irgend ein Moment die Blutgeschwindigkeit in den Nierengefässen so gering wird, dass die Zufuhr sauerstoffhaltigen arteriellen Blutes zur normalen Ernährung der Glomerulusepithelien nicht mehr ausreicht, würde als unmittelbare Folge der Austritt von Eiweiss aus dem Blut resultiren, eine Hypothese, welche bezüglich der Pathogenese der Albuminurie von Heidenhain[3]) zuerst ausgesprochen ist.

Die Gefässe im Glomerulus, deren integrirender Bestandtheil die aufgelagerten Epithelien sind, müssen nach dem, was wir über die Veränderung ihrer Filtrationsfähigkeit bei lokaler Anämie wissen, unter solchen Verhältnissen speciell für die schwerer filtrirenden colloiden Eiweissmolecüle durchlässiger werden.

Diese Hypothese trägt übrigens nur der Aenderung eines der

---

[1]) Recherches experiment. sur les contusions pathogeniques de l'albuminurie. Bruxelles 1867.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 17. S. 583. 1878.

[3]) l. c. S. 371.

Factoren Rechnung, welche bei der Urinsecretion als einem, wenn auch durch die active Thätigkeit der Zellen bedeutend modificirten Filtrationsvorgang (s. o.) naturgemäss in Betracht kommen. Von vornherein ist aber weiter anzunehmen, dass nicht nur die Alteration in der Filterhaut, sondern auch Alterationen im Filtrationsdruck und der Strömungsgeschwindigkeit der filtrirenden Flüssigkeit und endlich Alterationen in der chemischen Beschaffenheit derselben auf die Zuzammensetzung des Filtrats beziehungsweise der secernirten Flüssigkeit von Einfluss sein können.

Wie oben erwähnt, spielt von diesen drei Faktoren die Beschaffenheit der Capillarepithelmembran im Glomerulus meiner Ansicht nach die wichtigste Rolle, wenn auch die Verwerthung gerade dieses Faktors für die Erklärung der Abscheidung von Eiweiss im Harn gewisser, später zu erörternder Einschränkungen bedarf. Schwieriger zu beurtheilen dagegen ist die Bedeutung, welche der Filtrationsdruck und die chemische Beschaffenheit der filtrirenden Flüssigkeit für die Pathogenese der Albuminurie hat. Was zunächst die letztere betrifft, so kommt in pathologischen Fällen nur die Hypalbuminose des Blutes in Betracht. Ihrem Einfluss ist es zuzuschreiben, dass bei längerer Dauer der Hydrämie die Durchlässigkeit der Glomerulusgefässwand erhöht wird, dass also unter solchen Umständen Verhältnisse geschaffen werden, die den oben angeführten Folgen der verminderten Blutzufuhr zur Niere analog sind.

Einen schwerwiegenden, ja das ganze Zustandekommen der Albuminurie förmlich beherrschenden Einfluss hat in neuester Zeit Runeberg[1]) für das Verhalten des Filtrationsdruckes in Anspruch genommen. Während man bisher als sicher annahm, dass Membranen, durch welche Eiweisslösungen filtriren, das Albumin um so leichter durchlassen, je höher der auf der Membran lastende Druck ist, erhielt Runeberg als Resultat seiner Filtrationsversuche an frischen Därmen Ergebnisse, welche dieser Anschauung vollständig entgegenstehen.

Dieselben sind nach Runeberg kurz zusammengefasst folgende:

Die thierischen Membranen verändern ihre Durchlässigkeit für Eiweissmoleküle und andere in einer Emulsion fein vertheilter Partikel (die Eiweisslösungen sind als fein vertheilte Emulsionen anzusehen) durch die Einwirkung verschiedener Druckgrade der Art, dass ein höherer Druck die Membran weniger permeabel macht, ein niedriger dagegen diese Permeabilität vergrössert. — Diese Veränderungen in der Permeabilität entwickeln sich allmälig, so dass also eine durch Einwirkung eines niedrigen Druckes entstandene Vergrösserung der Permeabilität bei Steigerung des Druckes nicht sofort, sondern nur nach und nach verschwindet. — Wenn die Membran auf beiden Seiten von einer Flüssigkeit umgeben ist und der Druck in verschiedener Höhe auf beide Seiten wirkt, so bedingt der Unterschied zwischen den auf beide Seiten wirkenden Druckgraden vollkommen dieselben Erscheinungen, wie ein einseitiger Druck d. h. verminderte Differenz ruft vergrösserte Permeabilität herver und ungekehrt.

---

[1]) Arch. f. Heilk. Bd. 18. S. 1. 1877. — Arch. f. klin. Med. Bd. 23. S. 41. 225. 1879.

Diese Versuchsresultate hat Runeberg zur Erklärung der Pathogenese der Albuminurie benutzt und die verschiedenen Arten derselben in klinischer Beziehung mit jenen Grundsätzen in Einklang zu bringen gesucht. Es ist kein Zweifel, dass mit Hülfe der letzteren eine Reihe von klinischen Formen der Albuminurie in ungezwungener Weise gedeutet werden können. Indessen darf nicht vergessen werden, dass in den Fällen, wo eine pathologische Verminderung des Blutdruckes speciell in den Nieren Platz greift, auch zugleich eine Verminderung der Stromgeschwindigkeit fast ausnahmslos angenommen werden muss und dass diese letztere, wie wir oben gesehen haben, eine Erklärung des Zustandekommens der Ausscheidung von Eiweiss im Urin in ganz anderem Sinne möglich macht.

Ausserdem ist eine Uebertragung der von Runeberg an todten Därmen gewonnenen Filtrationsresultate auf das physiologische Verhalten der lebenden Wand der Glomerulusgefässe sicher nicht ohne Weiteres erlaubt, wie dies neuerdings von Heidenhain des Näheren begründet worden ist. Endlich hat letztgenannter Forscher auch gegen die Deutung des wichtigsten Runeberg'schen Versuchsresultates, wonach Membranen bei Druckverminderung für Eiweiss permeabler werden, geltend gemacht, dass bei den diesbezüglichen Experimenten Runeberg's bei steigendem Druck nur der Procentgehalt des Filtrats an Eiweiss geringer ist, die absolute Menge des filtrirten Eiweisses dagegen nicht. Heidenhain selbst folgert vielmehr aus den Versuchen Runeberg's, dass „bei steigendem Druck durch thierische Membranen bei Filtrationen von Eiweisslösungen sowohl mehr Eiweiss als mehr Wasser durchgehe, dass aber der Eiweissstrom langsamer wachse als der Wasserstrom und daher nur der Procentgehalt des Filtrates an Eiweiss mit steigendem Druck abnehme." Diese Anschauungen sind durch die neueren Untersuchungen von Gottwalt[1]) in der Hauptsache bestätigt worden. Auch die klinischen Erfahrungen sprechen durchaus nicht unzweideutig für die Richtigkeit des Satzes, dass mit Verminderung des Blutdruckes Albuminurie sich einstelle. So beobachtete F. Crämer[2]) an Kranken meiner Klinik nur ganz ausnahmsweise das Auftreten von Eiweiss während der Agonie, und ebensowenig fand Fleischer (in ca. 40 Bestimmungen) bei der Chloroformnarkose, selbst wenn dieselbe gegen 2 Stunden dauerte, trotz der damit verbundenen bedeutenden Blutdruckerniedrigung bei den betreffenden Individuen Eiweiss im Urin. Auch nach starken Blutverlusten zeigte sich nur ausnahmsweise Albuminurie. Diese Thatsachen sind entschieden nicht dazu angethan, die Abhängigkeit der Albuminurie von dem jeweiligen Verhalten des Blutdrucks zu stützen, während dieselben theilweise wenigstens mit den Heidenhain'schen Anschauungen in ungezwungener Weise vereinbar sind.

Aus alledem geht hervor, dass die Hauptresultate Runeberg's vor der Hand für die Pathogenese der Albuminurie besser nicht verwerthet werden, bevor nicht durch neue, den physiologischen Verhältnissen der Harnabscheidung mehr Rechnung tragende Experimente unbestreitbare Ergebnisse erzielt worden sind.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 4. S. 423. 1880.

[2]) Inaug.-Diss. Erlangen 1880.

Gehen wir nunmehr zu der Besprechung der Albuminurie in Krankheiten über, so können von vorneherein zwei Zustände, welche zur Eiweissausscheidung im Urin führen, auseinander gehalten werden, obgleich, wie im Verlauf der Analysirung derselben sich ergeben wird, eine principielle Unterscheidung jener Krankheitszustände bezüglich des Zustandekommens der Albuminurie nicht vorhanden ist. In einer grossen Reihe von Fällen, speciell bei den Nephritiden, hat die Niere in ihren einzelnen Theilen starke anatomische Alterationen erfahren, und damit auch die Absonderung ihres Secrets. In einer anderen Kategorie von Krankheitszuständen ist die anatomische Veränderung des Nierenparenchyms höchst unbedeutender Natur, vielmehr in den Störungen der Circulationsverhältnisse die Ursache der abnormen Urinabscheidung zu suchen.

Der Typus jener letzteren Fälle ist die Albuminurie als Folge der Stauung im Venensystem, wie wir sie bei Herz- und Lungenleiden auftreten sehen. Diese Form der Albuminurie findet ihre Erklärung zum grossen Theil durch das Experiment. Wird die V. renalis theilweise ligirt, so dass keine vollständige Unterbrechung, aber eine Stauung der Venencirculation eintritt, so zeigt der in Folge der Operation abgesonderte, sparsame Urin Eiweiss. Die Ursache für jene Erscheinung muss, was die eine Seite des Versuchsresultates — die Spärlichkeit der Urinmenge — betrifft, in der Verminderung der Stromgeschwindigkeit des Blutes im Glomerulus gesucht werden. Dasselbe Moment ist es aber auch, was den Uebertritt von Eiweiss in den Urin aufs Einfachste erklärt. Denn wie wir gesehen haben, tritt überall da, wo durch eine mangelhafte Sauerstoffzufuhr zu der absondernden Membran diese durchlässiger wird, Eiweiss im Urin auf.

Ob hierbei der Druck im Glomerulus vermindert oder vermehrt ist, kann nach unserer Anschauung nur den Grad der Albuminurie bestimmen. Dass dieser Blutdruck im Glomerulus in den meisten Fällen von pathologischer Venenstauung ein verminderter ist, wird dem aufmerksamen Arzt selbstverständlich erscheinen, da gerade bei den nicht compensirten Herz- und Lungenleiden mit mangelhaftester Herzthätigkeit Cyanose und Albuminurie ganz gewöhnliche Begleiterscheinungen sind. Immerhin ist die Frage nach der Höhe des Blutdrucks im Glomerulus nach solchen Zuständen nicht so einfach zu entscheiden, als es darnach auf den ersten Blick scheinen könnte. Die erhöhte Spannung, welche durch die Stauung in den Venenenden und Capillaren der Niere geschaffen ist, muss sich nothwendig auch zum Theil bis in den Glomerulus erstrecken. Indessen wird die Höhe dieses Spannungsdruckes wesentlich auch von dem jeweiligen Druck des zufliessenden arteriellen Blutes bestimmt; dieser letztere aber ist in den meisten klinischen Fällen von Venenstauung ganz abnorm niedrig und kann so im einzelnen Falle trotz der Stauung durch Blutdruck im Glomerulus geringer sein, als unter normalen Verhältnissen. Aber nicht nur bei vermindertem Blutdruck im Glomerulus, sondern auch bei Erhöhung desselben kann die Stauung im Venen-

system Albuminurie bedingen; das beweist unzweifelhaft der Fall von Thrombrose der V. cava asc. oberhalb der Einmündung der Nierenvenen, welchen Bartels[1]) beobachtet hat, wobei stets viel Eiweiss mit dem Urin entleert wurde. Ob bei diesen Stauungszuständen anatomisch nachweisbare Veränderungen der Glomerulusepithelien sich regelmässig ausbilden, ist noch fraglich, aber in hohem Grade wahrscheinlich. Bei mangelhafter Zufuhr von arteriellem Blut durch Einengung der Nierenarterien wurden von Ribbert[2]), wie oben angegeben, Anschwellungen des Glomerulusepithels gefunden und weiterhin constatirte Langhans[3]) geringgradige Wucherung des Kapselepithels in menschlichen Stauungsnieren; endlich haben Weissgerber und Perls[4]) nach künstlicher Erzeugung von venöser Blutstauung in den Nieren Trübung und Quellung der Epithelien überhaupt als Folge ihrer Versuche nachgewiesen.

Wir haben bisher bei der Betrachtung der Stauungsalbuminurie von einer Folge der Stauung ganz abgesehen, welche zur Erklärung des Auftretens von Eiweiss im Harn bei diesen Krankheitszuständen mit herangezogen werden kann. Wie Ludwig zuerst nachgewiesen hat, kommt es nach der Unterbindung der Nierenvene zu einer starken Anschwellung der Venenbündel in der Grenzschicht, wodurch das Lumen der hier gelegenen Harnkanälchen vollständig geschlossen wird. Damit ist natürlich der Abfluss des Harns erschwert und so eine neue Ursache für die Albuminurie gegeben. Denn sowohl von physiologischer als klinischer Seite ist der sichere Beweis geliefert, dass eine Hemmung des Harnabflusses durch Verschluss der Ureteren Albuminurie veranlasst.

So theilt Bartels[5]) einen Fall mit, in welchem durch Verstopfung der Ureteren durch Steine 122stündige Anurie mit nachfolgender mehrtägiger Albuminurie zur Beobachtung kam. Der in den ersten zwei Tagen entleerte Urin zeigte neben seinem Eiweissgehalt zahlreiche meist ganz hyaline Cylinder, welche am ersten Tage theilweise mit anhaftenden, wohlerhaltenen Epithelien versehen, am zweiten durch reichliche glänzende kleine Fetttröpfchen leicht getrübt erschienen. Ausserdem darf vielleicht auch ein Theil der Albuminurien bei Schwangeren auf eine Erschwerung des Harnabflusses aus dem durch den schwangeren Uterus theilweise comprimirten Ureter zurückgeführt werden, wenn freilich auch für die Mehrzahl der Fälle Cohnheim's[6]) plausible Erklärung für die Oligurie und Albuminurie bei Schwangeren (s. u.) die richtige sein wird.

Diese Form der Albuminurie kommt nach den neuesten Erfahrungen Heidenhain's[7]) wahrscheinlich dadurch zu Stande, dass

[1]) Nierenkrankheiten, S. 39.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 838.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 76. S. 85. 1879.

[4]) Arch. f. experim. Path. Bd. 6. S. 113.

[5]) l. c. S. 44. Beob. III.

[6]) Allgem. Pathologie. Bd. 2. S. 308.

[7]) l. c. S. 373.

in Folge der Harnstauung die Knäuelepithelien ihre normalen Imbibitionseigenschaften und damit ihr physiologisches Verhalten überhaupt ändern. Dass es sich hierbei um eine Alteration der Epithelien handelt, geht übrigens auch aus dem oben angegebenen Befund in dem Bartels'schen Falle (Cylinder theilweise mit Epithelbelag) hervor und ausserdem fand auch Aufrecht[1]) als Folge seiner Ureterenunterbindungen Körnung und fettige Trübung der Epithelien, besonders der gewundenen Harnkanälchen.

Wie durch die venöse Stauung kann selbstverständlich auch direct durch eine Abnahme der Blutzufuhr durch die Arterien Ernährung und physiologische Function der Glomerulusepithelmembran mangelhaft werden und so Eiweiss in den Urin übertreten. Die pathologischen Zustände, unter welchen das Letztere zu Stande kommt, finden ihr experimentelles Analogon in der Einengung oder zeitweiligen Unterbrechung des Blutstromes in der Nierenarterie. Die Folge dieses Eingriffes ist die Verminderung der Urinmenge und die Abscheidung eiweisshaltigen Urins, welche nach Wiedereröffnung der vollen Circulation längere Zeit, Stunden, bis mehrere Tage anhalten kann. Eine ganze Reihe von pathologischen Albuminurien ist in diesem Sinne zu erklären, so vor Allem die Albuminurie im und nach dem Choleraanfall. Im Verlauf desselben sinkt bekanntlich der Blutdruck im Glomerulus so bedeutend, dass die Urinsecretion schliesslich ganz aufhören kann. Der im Verlaufe des Choleraanfalls spärlich abgesonderte Urin, ebenso wie die nach vorübergehender Anurie im Beginn der Reaction secernirten ersten Harnmengen erweisen sich als eiweisshaltig. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich im Harn solcher Kranken Cylinder und Epithelien. Wie die Cholera können auch starke Durchfälle den Urin vorübergehend eiweisshaltig machen. In dieselbe Categorie gehört wohl auch die bei Neugeborenen beobachtete Eiweissausscheidung, welche den ersten Harn derselben betrifft, besonders wenn im Verlauf des ersten Lebenstages noch gar kein Urin abgesondert worden war. Auch die Albuminurie bei der Eclampsia parturientium ist hierher zu rechnen, welche nach Cohnheim[2]) gewiss mit Recht auf einen vorübergehenden Krampf der Nierenarterie zurückgeführt werden kann. In demselben Sinne dürfte die Albuminurie, welche nach dem epileptischen Anfall, im Tetanus und bei der Bleikolik nicht selten beobachtet wird, ihre Erklärung finden, ebenso wie die Albuminurie bei Krankheiten, welche mit allgemeiner Herzschwäche oder wenigstens mangelhafter Sauerstoffzufuhr zu den Glomerulis einhergehen, so bei Leukämie, schwerer Anämie u. A.

Im Anschluss an die eben besprochenen Formen von Albuminurie muss ein sehr häufiges Vorkommen der Eiweissausscheidung in der Pathologie besprochen werden — die Albuminurie im Fieber.

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 337.

[2]) l. c. Bd. 2. S. 308.

Und zwar sind es die verschiedenartigsten, mit Fieber einhergehenden Krankheiten, welche Albuminurie im Gefolge haben. Freilich ist nicht zu leugnen, dass gewisse fieberhafte Krankheiten infectiöser Natur, speciell die Diphtherie und die croupöse Pneumonie häufiger zur Albuminurie führen, als andere febrile Zustände.

Allen diesen Processen gemeinsam ist die Erhöhung der Körpertemperatur und ist daher zunächst die Frage nach dem Einfluss derselben auf die Harnabscheidung bezw. auf die Entstehung der Albuminurie näher in Betracht zu ziehen. Nach den Untersuchungen von Paschutin[1]) steigt bei künstlicher Erhitzung von Thieren unter Erhöhung der Pulsfrequenz gleichzeitig der Blutdruck, so dass von einer Abnahme der Blutstromgeschwindigkeit mit ihrem schädlichen Einfluss auf die Glomerulusepithelien als einer Folge der Ueberhitzung des Blutes keine Rede sein kann. Aber freilich verhält sich dies anders, wenn die Temperaturerhöhung 41⁰ übersteigt oder längere Zeit hoch, wenn auch unter 41⁰ sich hält. Tritt jetzt eine Schwächung der Contractionskraft des Herzens ein, so ist damit trotz der Erhöhung der Pulsfrequenz eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit die allmälig unabwendbare Folge. Dabei findet sich, sowohl bei jenen künstlich überhitzten Thieren, als auch ganz gewöhnlich in den Leichen von Individuen, welche an fieberhaften Krankheiten gestorben sind, Verfettung des Herzens und der Nierenepithelien. Und wenn auch bis jetzt diese Verfettungen bei der Ueberhitzung von Thieren, wie dies Litten[2]) in seiner massgebenden Arbeit nachgewiesen hat, nicht zusammengeworfen werden dürfen mit den in den menschlichen Leichen in den betreffenden Fällen aufgefundenen Veränderungen, so bleibt doch soviel sicher erwiesen, dass jene fettig entarteten, schlaffen Herzen unter allen Umständen eine geringere Leistungsfähigkeit während des Lebens zeigen mussten.

Mag auch immerhin die Temperaturerhöhung als solche nur in seltenen Fällen eine Blutdruckverminderung zur Folge haben, so ist dieselbe doch nach unseren klinischen Erfahrungen gewiss in weitaus der Mehrzahl der Fälle früher oder später in den fieberhaften Krankheiten die Regel. Speciell ist dies der Fall bei den Infectionskrankheiten: die Einspritzung septischer Stoffe unter die Haut macht, wie dies das Experiment erwiesen hat, eine Curve von bedeutend erniedrigtem Blutdruck und die klinische Beobachtung redet dieser Thatsache ganz entschieden das Wort.

Wenn man die Häufigkeit der febrilen Albuminurie in den einzelnen fieberhaften Krankheiten näher verfolgt[3]), so findet man, dass bei gewissen Patienten dieselbe häufiger ist, als bei andern. Crämer fand bei seinen Untersuchungen auf meiner Klinik:

[1]) Ber. d. math. phys. Klasse d. Leipzg. Ges. 1873. S. 95.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 70. S 1.
[3]) cf. F. Crämer, l. c. S. 22.

bei Typhus abdominalis	in 11	Fällen	mit hohem	Fieber	2 mal	vorübergehende Albuminurie.
„ „ „	„ 12	„	„ mässigem	„	3 „	Albuminurie i. e. in 22 pCt. d. Fälle.
„ Intermittens	„ 8	„	„ geringem	„	0 „	Albuminurie.
„ „	„ 8	„	„ hohem	„	3 „	„ i. e. in 18 pCt. d. Fälle.
„ Pneumonia crouposa	„ 44	„	leichteren Grades		16 „	Albuminurie.
„ „ „	„ 23	„	schwereren „		14 „	„ i. e. in 45 pCt. d. Fälle.
„ Phthisis pulmonum	„ 23	„	—		8 „	Albuminurie i. e. in 34 pCt. d. Fälle.
„ „ Pleuritis	„ 12	„	—		2 „	Albuminurie i. e. in 17 pCt. d. Fälle.

Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass die Pneumonie eine auffällig hohe Procentzahl von Albuminurie aufwies, ferner dass beim Typhus abdominalis die hochfebrilen Fälle weniger häufig Albuminurie zeigten, als diejenigen mit niedrigem Fieber. Weiterhin ist bekannt, dass bei der Diphtherie die Coincidenz mit Albuminurie ausnehmend häufig ist, alles Thatsachen, welche darauf hinweisen, dass der jeweilige Infectionsprocess als solcher von bestimmendem Einfluss auf das Zustandekommen der Eiweissausscheidung im Urin ist. Ob hierbei speciell die Herzthätigkeit durch die Noxe beeinträchtigt wird oder ob vielmehr die Elimination des Krankheitsstoffes durch die Nieren eine die Glomerulusmembran schädigende Einwirkung ausübt, ist schwer zu entscheiden. Für den letztangeführten Modus, für das Eingreifen der Infection in die Entstehung der Albuminurie in jenen Krankheiten spricht die Thatsache, dass der Uebertritt von Micrococcen aus dem Blut in den Urin unter dem Microscop beobachtet wurde und weiterhin die klinische Erfahrung, dass im Gefolge von Infectionskrankheiten, so nach Scarlatina, Diphtherie, Pneumonie und anderen nicht selten Glomerulo-Nephritis sich entwickelte.

Wie oben erwähnt spielt die Verminderung des Blutdruckes und der Strömungsgeschwindigkeit bei dem Zustandekommen der febrilen Albuminurie die Hauptrolle. Nimmt man noch dazu, dass durch den fieberhaften Process massenhaft rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen, so sind jedenfalls Gründe genug vorhanden, um die mangelhafte Function der Glomerulusepithelien und damit die Entstehung der Albuminurie bei fieberhaften Krankheiten zu erklären.

In vielen Fällen wird übrigens ausserdem von einer gewissen Disposition des einzelnen Individuums zur Albuminurie nicht Umgang genommen werden können, indem unter sonst anscheinend gleichen Verhältnissen der eine fiebernde Patient Eiweiss ausscheidet, der andere nicht. Wir werden auf die Angelegenheit weiter unten bei Besprechung der Albuminurie gesunder Menschen noch zu sprechen kommen und sei hier nur so viel bemerkt, dass, wie bei gewissen gesunden Individuen eine Körperanstrengung genügt, die Filtrationsmembran im Glomerulus durchlässiger zu machen, bei den meisten Menschen das Fieber denselben Effect hat, während nur bei einer geringen Anzahl von Individuen selbst unter solchen

Verhältnissen die Glomerulusmembran dem Uebertritt von Albumen in den Harn erfolgreichen Widerstand entgegensetzt.

Auch auf den Einfluss des Nervensystems könnte bei dem Zustandekommen der febrilen Albuminurie recurrirt werden, da dasselbe beim Fieber zweifellos abnorm reagirt und bei verschiedenen Formen der Albuminurie eine pathogenetische Rolle spielt. Durch Cl. Bernard u. A. ist erwiesen, dass eine Läsion verschiedener Theile des Gehirns und Rückenmarkes und ebenso eine Reizung der Nierennerven Eiweissausscheidung im Harn bedingt. Bei allen diesen Operationen spielt die dadurch hervorgerufene Aenderung der Blutcirculationsverhältnisse (s. o.) die vermittelnde Rolle für das Auftreten von Eiweiss im Harn, und ist der Verengerung der Nierenarterie, beziehungsweise dem allgemeinen Sinken des Aortendruckes und der Strömungsgeschwindigkeit im Glomerulus (speciell bei Lähmung des Halsmarkes) die Entstehung der experimentell erzeugten Albuminurie im einzelnen Falle zuzuschreiben. Bei allen möglichen Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks, so bei Apoplexieen, Traumen der nervösen Centralorgane, Meningitis, ferner bei allgemeinen Neurosen, so bei der Epilepsie, dem Tetanus u. a. findet sich Eiweiss im Harn der betreffenden Patienten. Besonders deutlich ist die Abhängigkeit der Albuminurie von tiefergehenden Störungen des Centralnervensystems in folgendem von mir unlängst beobachteten Falle von Meningitis cerebrospinalis, wo die Eiweissausscheidung mit den Gehirnerscheinungen, unbekümmert um die jeweilige Höhe der Temperatur Hand in Hand ging.

Der in soporösem Zustande in das Krankenhaus geschaffte 20jährige Patient zeigte die ausgesprochenen Symptome der Cerebrospinalmeningitis. Die Temperatur war am ersten Tage 38,4 bis 39,4, am zweiten 39,6, am dritten 39,5 bis 39,8, am vierten 39,0, am fünften 38,4, bis dahin starker Eiweissgehalt des Urins.

Am 6. Tag plötzlich Verschwinden des Eiweisses, nachdem eine entschiedene Besserung seiner Gehirn- und Rückenmarkserscheinungen eingetreten war, während andererseits die Temperatur sich auf 39,6 erhob. Erst als der Patient wieder mehr delirirt, die Pupillen wieder weiter werden, tritt anderthalb Tage darauf wieder etwas Eiweiss im Urin aus.

Im Anschluss an die eben betrachteten Formen der nervösen Albuminurie steht die bei den Anfällen von Delirium tremens von Fürstner[1]) beobachtete Eiweissausscheidung im Harn und ebenso die Albuminurie bei der Bleikolik (s. o.). Auch bei anderen Intoxicationen ist der Uebertritt von Eiweiss in den Urin eine gewöhnliche Erscheinung. Man kann in dieser Beziehung zwei Reihen von Giftwirkungen im Allgemeinen unterscheiden, von welchen die erste auf die Circulationsverhältnisse in den Nieren und auf den Stoffwechsel und damit auf die Epithelmembran im Glomerulus sich be-

---

[1]) Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 6, 1876. S. 755.

zieht, die andere eine directe, entzündliche Reizung der Nierengefässwandungen veranlasst. Zu den erstgenannten Giften gehört u. a. das Blei und der Phosphor. Letzterer, in grösserer Menge in den Organismus eingeführt, bringt eine Steigerung des Eiweisszerfalls und Verfettung der verschiedenen Organe, speciell auch der Nieren, zu Stande; jedoch ist die Albuminurie bei der Phosphorvergiftung durchaus keine constante Erscheinung trotz fettiger Degeneration der Nierenepithelien, eine Thatsache, auf welche wir wegen ihrer theoretischen Wichtigkeit weiter unten nochmals zurückkommen müssen. Unter den zur zweiten Reihe der zur Albuminurie führenden Intoxicationen gehörenden Giftstoffe, welche, wie oben bemerkt, eine directe entzündliche Reizung auf die Nieren ausüben, gehört Terpentin, Cantharidin u. a.

Von diesen Stoffen ist das letztere in seiner Wirkung auf die Nieren näher studirt, und sind namentlich auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche die Nierenepithelien bei der Cantharidinvergiftung erleiden, von Schachowa[1]) genauer erforscht worden.

Dieselbe fand lediglich pathologisch-anatomische Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen, enorme Vergrösserung, glasigen Glanz der Kerne und Verfettung der Zellen; ferner zahlreiche abgestossene feinkörnige Epithelien mit vacuolenartigem Kern im Lumen der Harnkanälchen, welche daselbst glasig aufquellen und in einander zusammenfliessend, später gelb sich verfärbende Cylinder bilden. Auffallenderweise erschien im Harn der mit Cantharidin vergifteten Hunde im ganzen Verlauf (ausgenommen 1 Tag ganz im Anfang) des Versuchs kein Eiweiss. Daraus muss geschlossen werden, was übrigens mit den oben entwickelten Grundsätzen vollständig übereinstimmt, dass die Albuminurie von den Epithelveränderungen der Harnkanälchen unterhalb des Glomerulus unabhängig ist.

Der an den Glomerulus grenzende Theil der Harnkanälchen wurde bei der Cantharidinintoxication zuletzt befallen, und liegt daher der Gedanke sehr nahe, dass, wenn die Epitheldesquamation bei noch stärkerer Einwirkung des Giftes auch auf den Glomerulus sich forterstreckt hätte, die auf Cantharidinvergiftung so ganz gewöhnlich folgende Eiweissausscheidung nicht ausgeblieben wäre.

Aehnliche Resultate, Körnung und schollige Degeneration der Epithelien der Tubuli contorti fand neuerdings Kabierske[2]) nach subcutaner Injection von Chromsalzen und Lassar[3]) bei Vergiftung mit Petroleum. In beiden Fällen waren die Glomeruli mit ihren Epithelien intact. Nach all diesen Versuchsergebnissen wird es wenigstens höchstwahrscheinlich, dass jene Reizstoffe ähnlich, wie dies von Heidenhain für die indigschwefelsauren Salze bewiesen worden ist, zunächst nur durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen zur Abscheidung gelangen und dort tiefgreifende anatomische Veränderungen an den Epithelien bewirken.

An diese durch jene Reizmittel in den Nieren hervorgerufenen Veränderungen und die hiervon abhängige Albuminurie reiht sich

[1]) Diss. inaug. sub präsid. Langhans. Bern 1876.

[2]) Virchow's Arch. Bd. 72. S. 254. 1878.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 157.

naturgemäss die Besprechung des Zustandekommens der Eiweissausscheidung im Urin bei den verschiedenen Formen der Nierenentzündungen. Ist ja doch als Folge schwerer Cantharidinvergiftung acute Nephritis mit allen ihren Symptomen unzweifelhaft beobachtet worden.

Im Gegensatz zu den bis jetzt besprochenen Albuminurieen ist die Ursache bei den nun folgenden nephritischen Albuminurieen in einer anatomisch stark ausgesprochenen Veränderung in der Niere und ihren Epithelien zu suchen. Dementsprechend ist denn auch der Eiweissgehalt des Urins der Nephritiker fast ausnahmslos ein viel beträchtlicherer als der in den oben angeführten Zuständen. Nach unseren öfters entwickelten Anschauungen muss der Uebertritt des Eiweisses in den Urin ausschliesslich in dem Glomerulus gesucht werden und sind Veränderungen des Epithels der Harnkanälchen von nur untergeordneter, später zu besprechender Bedeutung für das Auftreten von Albumin im Harn.

Solche mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen an den Glomerulis fehlen denn auch in keiner Form von Nephritis, wenn auch dieselben bei den verschiedenen Nephritisformen bald stärker, bald schwächer entwickelt sind. Leider ist auf das Verhalten der Glomeruli und ihrer Epithelien in früherer Zeit sehr wenig Rücksicht genommen worden, so dass dieses Capitel der mikroskopischen Anatomie noch genauerer Revision dringend bedarf.

In seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie (Jena 1864) führt Förster ausdrücklich an, dass die Veränderungen des Nierenepithels auch die Kapseln der Malpighi'schen Körperchen betreffen. Colberg[1]) und Virchow[2]) fanden eine Vermehrung der Kerne in der Glomeruluswand, ebenso Beer, Cornil und Ranvier[3]). Genauer geschildert sind die Veränderungen an den Glomerulis in der acuten Scharlachnephritis von Klebs[4]). Im Ganzen aber ist das über den in Frage stehenden Punkt Angegebene nur spärlich. Erst in neuester Zeit hat Langhans[5]) den anatomischen Veränderungen der Epithelien in den Malpighi'schen Kapseln besondere Aufmerksamkeit geschenkt und sind dessen Befunde und die Angaben Cohnheims der folgenden Zusammenstellung hauptsächlich zu Grunde gelegt.

Bei der Glomerulonephritis constatirte Langhans ebenso wie Klebs und Litten[6]) eine Wucherung und Loslösung der Epithelialzellen, so dass sowohl zwischen den einzelnen Capillarschlingen als auch zwischen den letzteren und den Müller'schen Kapseln freie Zellmassen sich ansammeln. Diese letzteren sind wahrscheinlich nur die abgeschnürten kernhaltigen Enden der Glomerulusepithelien, vielleicht

---

[1]) Bartels Nierenkrankheiten. S. 337.

[2]) Gesammelte Abhandlungen. 1856 S. 485.

[3]) Précis d'histologie path. S. 1026. cf. 5).

[4]) Lehrb. d. pathol. Anatomie. S. 645.

[5]) Virchow's Arch. Bd. 76. S. 85. 1879.

[6]) Charité-Annal. Bd. 4. 1878. Sep.-Abdr. S. 32.

auch zum Theil aus den Glomerulusgefässen ausgewanderte weisse Blutzellen. Auch entschiedene Epitheldefecte sind in solchen Fällen am Glomerulus constatirt worden. Dementsprechend finden wir bei der Glomerulonephritis wie sie im Gefolge von Diphtherie, Recurrens und anderen Infectionskrankheiten, hauptsächlich aber von Scharlach, auftritt, eine Verminderung der Urinmenge und einen beträchtlichen Eiweissgehalt, welcher den bei Stauungsnieren und den anderen oben geschilderten Krankheitszuständen beobachteten Albumingehalt des Harns bedeutend übertrifft. Die Erklärung dieses Verhaltens des Urins bietet selbstverständlich keine Schwierigkeiten. Man braucht sich nur der oben berührten mikroskopischen Veränderungen des Glomerulusepithels zu erinnern und sich zu vergegenwärtigen, dass die Malpighi'schen Gefässschlingen sich im Zustand der Entzündung mit der die letztere characterisirenden Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit und abnormen Durchlässigkeit der Gefässe sich befinden, um zu finden, dass Grund genug für den Albuminreichthum des Harns in solchen Fällen vorhanden ist.

Während die Epithelien der Harnkanälchen hierbei ganz intact sein können, sind dieselben bei der gewöhnlichen acuten (croupösen) Nephritis in schollige Massen verwandelt, zugleich aber auch trifft man, was für uns die Hauptsache ist, in den Müller'schen Kapseln theils Hämorrhagieen, theils eine Schwellung und Lockerung der Epithelien des Glomerulus, so dass sie zum Theil „buckelförmig in das Lumen der Kapsel hereinragen“ (Cohnheim); ob auch hier bei der croupösen Nephritis nur die Veränderungen der Glomerulusepithelien Ursache für die Albuminurie sind, oder ob auch die Veränderung der Epithelien in den Harnkanälchen Antheil an der Erzeugung der Albuminurie haben, ist bis jetzt eine offene Frage. Für uns kann kein Zweifel sein, dass auch hier die Glomerulusveränderungen die eigentliche Quelle der Albuminurie sind und dass von der Harnkanälchenwand her nur soviel Eiweiss abgesondert werden wird, als beim Croup anderer Schleimhäute geliefert wird und wesentlich zur Bildung der Membranen beziehungsweise Cylinder beiträgt. Diese Auffassung stützt sich ganz besonders auch auf die oben angeführten Befunde Schachowa's, welche bei ihrem Versuchen mit Cantharidinvergiftung die Degeneration und Abstossung der Epithelien sowie die Cylinderbildung in den Nieren ohne Albuminurie verlaufen sah.

Bei der chronischen Nephritis finden sich neben sehr beträchtlichen Verfettungen und Defecten des Epithels der Harnkanälchen ebenfalls Hämorrhagieen in der Kapsel, einfache Schwellungszustände des Glomerulusepithels mit vereinzelter Desquamation der Zellen, ferner Verdickung des Kapselepithels und endlich zeigt sich die Capillarwand von einem feinen glänzenden Saume begrenzt, die Kerne sehr zahlreich in einer feinkörnigen fetten Masse liegend, welche, der Innenfläche der Wand zunächst anhaftend, das Capillarlumen trübe erscheinen lässt und das Eindringen des Blutes in die Capillaren während des Lebens offenbar beschränkt. Diesen Veränderungen ent-

sprechend enthält der Urin auch bei der chronischen Nephritis beträchtliche Mengen von Eiweiss, wenigstens im Anfang und bei etwas rascherem Verlaufe der Krankheit. In Fällen aber mit sehr chronischer Entwicklung, wo die Entzündungserscheinungen allmälig Platz greifen, oder endlich im Verlauf der chronischen Nephritis eine consecutive Herzhypertrophie sich ausbildet, ist der Eiweissgehalt des Urins ein relativ geringer. In ersterem Falle ist die entzündliche Alteration der Epithelmembran so mässig, dass in Folge dessen der Eiweissgehalt des Urins sich im Ganzen niedrig hält, im letzteren ist in der Herzhypertrophie ein Moment gegeben, welches durch Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit im Glomerulus den Austritt von Eiweiss daselbst vermindert. Dieser compensirende Einfluss der Herzhypertrophie macht sich in noch viel höherem Grade geltend bei der eigentlichen Schrumpfniere, bei welcher ausserdem noch (s. o.) durch die lokalen Circulationsverhältnisse Bedingungen gegeben sind, welche in dem entzündeten, noch nicht gänzlich verödeten und noch mehr in den intact gebliebenen Glomerulis solcher Nieren eine bedeutende Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit mit sich bringen. Hierdurch kommt es gewöhnlich nicht nur zu einer Polyurie, sondern auch zu nur geringen Graden von Eiweissausscheidungen im Harn, trotzdem auch bei diesen, wenn auch in untergeordnetem Masse anatomische Veränderungen an den Capillaren der Glomeruli nicht vermisst werden, nämlich: Verdickung der Zellen und schwache Kernvermehrung und Verfettung der Capillarwand.

Eine besondere Besprechung verlangt noch die Albuminurie bei der Amyloiddegeneration der Niere, welche in neuerer Zeit viel häufiger, als man früher vermuthete, besonders als Complication mit anderen Formen, wo Nephritis gefunden wurde. Zunächst ist das unbestreitbare Factum zu erwähnen, dass Kranke mit Amyloidnieren vollständig eiweissfreien Harn entleeren können. Einen solchen Fall haben zuerst Pleischl und Klob[1]) beschrieben, in welchem der Harn ein ganzes halbes Jahr eiweissfrei blieb, während bei der Obduction eine ganz unzweifelhafte Amyloiddegeneration der Malpighi'schen Knäuel und kleinsten Arterien nachgewiesen werden konnte. In neuerer Zeit hat sich Litten[2]) mit dem Gegenstand näher beschäftigt und mehrere Fälle publicirt, in welchen trotz evidenter Amyloiddegeneration der Niere längere Zeit hindurch, in einem Fall ein ganzes Vierteljahr lang, kein Eiweiss im Urin auftrat.

Man könnte daran denken, dass die Albuminurie in denjenigen Fällen von Amyloid fehlt, wo die Glomeruli von der Degeneration verschont blieben. Und in der That hat sich ergeben, dass in einzelnen Fällen von fehlender Albuminurie die Vasa recta ziemlich ausschliesslich amyloid entartet waren. Aber auch bei bedeutender amyloider Degeneration der Glomeruli fehlte zuweilen die Albuminurie,

---

[1]) Wien. med. Wochenschr. 1860. s. Rosenstein, Nierenkrankh. 2. Aufl. S. 258.
[2]) Berlin. klin. Wochenschr. No. 22. 1878. — Charité-Annalen. Bd. 4. 1878.

wenn auch allerdings im Allgemeinen angenommen werden darf, dass bei ausschliesslicher Glomerulusdegeneration überwiegend häufig und zwar unter Umständen eine sehr bedeutende Albuminurie sich einstellt. Bei diesem Sachverhalt ist eine befriedigende Erklärung der Ursache der Albuminurie bei Amyloidniere vorderhand nicht möglich, doch scheint aus den bisher ermittelten Thatsachen wenigstens soviel hervorzugehen, dass die amyloid entarteten Gefässe permeabler werden und weiterhin, dass die Glomerulusentartung in einem gewissen Stadium der Ausbildung nicht ausreicht, Eiweiss durch die Gefässwand treten zu lassen. Da die Entartung in den meisten Fällen in der Muscularis der Gefässe beginnend, nach aussen und innen in der Wand fortschreitet, so wäre es immerhin möglich, dass erst dann Albuminurie auftritt, wenn der Grad der Entartung allmälig ein vollständiger geworden ist. Indessen erreicht diese Vermuthung kaum das Niveau der Wahrscheinlichkeit, vielleicht sind es weniger gradweise sich ausbildende quantitative als qualitative Veränderungen der Wand, welche je nach ihrer Entwicklung in dem einen Fall den Durchtritt des Eiweisses gestatten, im anderen demselben noch wie in der Norm erfolgreichen Widerstand entgegensetzen.

Im Allgemeinen wechselt der Eiweissgehalt bei der Amyloidentartung der Nieren sehr bedeutend; doch darf hierbei nicht vergessen werden, dass weniger die Amyloidentartung als solche die Variabilität bedingt, als vielmehr der Umstand, dass die in Frage stehende Degeneration sich so sehr gewöhnlich mit den verschiedenen Formen von Nephritis complicirt. Bei den reinen Fällen von Amyloidharn ist meist ein sehr starker bis 2 pCt. und darüber betragender Albumingehalt des Harns beobachtet worden, welcher daneben so gut wie keine Formbestandtheile enthält, blassgelb gefärbt ist und ein niedriges specifisches Gewicht besitzt. Selbstverständlich ist, dass, wenn das Amyloid die chronische Nephritis complicirt, je nachdem bei letzterer Herzhypertrophie entwickelt ist oder nicht, auch die Menge und der Eiweissgehalt des Urins in entsprechender Weise beeinflusst sein werden.

Bei den bisher erörterten Formen von pathologischer Albuminurie ist stillschweigend vorausgesetzt, dass das im Harn ausgeschiedene Eiweiss das gewöhnliche Serumeiweiss oder wenigstens nur Serumeiweiss zugleich mit Serumglobulin sei. Diese Voraussetzung trifft auch in den besprochenen Fällen wirklich zu. In einer Reihe von Fällen dagegen sind auch andere eiweissähnliche Stoffe im Harn nachgewiesen worden, speciell Peptone und wirft sich hier anhangsweise die Frage auf, unter welchen Bedingungen eine solche Peptonurie zu Stande komme. Dass die Pathogenese derselben nicht mit derjenigen der Albuminurie zusammenfällt, geht schon aus dem Diffusionsverhalten der Peptone im Gegensatz zu dem der Eiweissstoffe hervor. Da die Peptone bekanntlich sehr leicht diffundirende Stoffe darstellen, so vereinfacht sich die Frage, warum in gewissen Fällen Peptone in den Urin treten, ausserordentlich, indem nur zu entscheiden ist, unter welchen Verhältnissen Peptone in die Nierenarterie gelangen um mit den anderen im Blute

gelösten, leicht diffundirenden Stoffen in den Urin überzutreten Christison[1]) scheint der erste gewesen zu sein, welcher das Vorkommen einer mit Eiweiss nicht identischen aber diesem ähnlichen Substanz vermuthete. Harley[2]), Mathieu und Andere behaupteten geradezu, dass der normale Harn immer Peptone enthalte; spätere Untersucher, wie Stokvis[3]) und ebenso ich selbst[4]), erhielten bei der Prüfung des normalen Urins auf Peptone negative Resultate, und es kann wohl heutzutage als sicher angesehen werden, dass der normale Harn für gewöhnlich keine Spur von Peptonen enthält. Anders in pathologischen Fällen. Die erste Angabe über das Vorkommen von Peptonen im Harn von Kranken findet sich bei Eichwald[5]), welcher dasselbe im Urin einer an Nephritis parenchymatosa leidenden Kranken fand. Aber erst Gerhardt[6]) brachte die Frage über das Vorkommen von Peptonen im Urin in Fluss, indem er nachwies, dass bei verschiedenen mit Fieber verbundenen Krankheiten: Diphtherie, Pneumonie etc. und ebenso bei Phosphorvergiftung und tertiärer Lues, der Harn einen mit Alcohol fällbaren und zum Theil in Wasser wieder löslichen Eiweissstoff enthält, welchen er für Pepton erklärte. Ergänzt wurden seine Beobachtungen durch Schultzen und Riess[7]), welche peptonartige Körper im Harn von Kranken mit Phosphorvergiftung und acuter gelber Leberatrophie antrafen, weiterhin durch Obermüller[8]), Senator[9]) und Petri[10]), welche in allen oder wenigstens in einer sehr grossen Zahl von Fällen des Morbus Brigthii Peptone im Urin vorfanden. Besonders eingehend behandelte in neuester Zeit Maixner[11]), welcher zuerst die verbesserte, Methode des Nachweises der Peptone anwandte, die Frage über das Vorkommen derselben im Harn. Er gelangte hierbei zu dem Resultate, dass die Peptonurie auftrete nicht nur in Fällen tiefer Störung des Stoffwechsels (speciell bei der acuten Phosphorvergiftung), sondern auch besonders constant bei einzelnen speciellen Krankheiten, nämlich bei croupöser Pneumonie und bei Eiterungsprocessen.

Nach den Untersuchungen Drosdoff's[12]) enthält das Blut der Pfortader Spuren von Peptonen, mehr, wenn es frisch untersucht wurde, als nachdem es einige Zeit gestanden, so dass die Peptone schon im Blut umgewandelt zu werden scheinen. Jedenfalls erfolgt die Umwandlung der Peptone rasch und vollständig, und können dieselben nur dann zum Theil unverändert im Urin ausgeschieden werden, wenn eine plötzliche künstliche Ueberschwemmung des Blutes mit Peptonen vorangegangen ist oder wegen einer tiefgreifenden Störung des Stoffwechsels jene

---

[1]) s. Smoler, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 18. S. 59.

[2]) Med. Times and Gaz. 1865. Bd. 2. S. 569 u. 570.

[3]) l. c. S. 22.

[4]) Sitzungsber. der Soc. physico-med. Erlang. 1878.

[5]) l. c. S. 333.

[6]) Ziemssen's u. Zenker's Arch. Bd. 5. S. 216. — Wiener Presse 1871. No. 1.

[7]) Charité-Annalen. 1869. Bd. 15. — Med. Centralbl. 1870. S. 73, 91.

[8]) Inaug.-Dissert. Würzburg 1873.

[9]) l. c. S. 486. 1874.

[10]) Inaug.-Dissert. Berlin 1876.

[11]) Prager Vierteljahrsschr. 1879. S. 75.

[12]) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 216. 1877.

gewöhnlich prompt sich vollziehende Metamorphose der Peptone nicht stattfindet. Das letztere würde der Fall sein bei der Phosphorvergiftung und schweren Infectionskrankheiten, eine Ueberschwemmung des Blutes von Peptonen dagegen in Fällen, wo an bestimmten Heerden des Körpers pathologischer Weise reichliche Mengen von Peptonen gebildet werden. Solche Depots von Peptonbildung dürfen nach Maixner angenommen werden bei Ansammlungen von Eiter, in welchem er stets Peptone nachweisen konnte, so bei Empyem und Abscessen der verschiedensten Organe, ferner aber auch in der Lunge von Pneumonikern, in welchen er colossale Peptonmengen constatirte. Eine längere Reihe von Untersuchungen, welche ich selbst genau an Maixner's Methode mich haltend, bei einer grösseren Zahl von Lungenentzündungen gemacht habe, um das Vorkommen der Peptonurie bei Pneumonie und das Auftreten eines peptonisirenden Ferments in den pneumonischen Lungen festzustellen, ergab übrigens ein fast rein negatives Resultat, so dass ich die Peptonurie bei der Pneumonia crouposa vor der Hand nicht als ein häufiges, geschweige denn constantes Symptom erklären kann. Eine höchst interessante Form von Peptonharn endlich hat in neuester Zeit Lassar[1]) künstlich erzeugt durch Bestreichen der Haut mit Petroleum, auf welche Procedur hin erst ein harziger Körper im Urin, später Pepton und schliesslich gewöhnliches Eiweiss abgeschieden wurde.

Wir haben bisher nur Albuminurieen in Betracht gezogen, welche in verschiedenen Krankheiten auftraten und haben dabei die Voraussetzung gemacht, dass die Eiweissausscheidung im Urin unter allen Umständen eine pathologische Erscheinung sei, d. h. im Bereiche des gesunden Lebens nicht vorkomme. Diese Voraussetzung ist indessen nur bis zu einem gewissen Grade richtig, indem auch bei vollständig gesunden Individuen zuweilen Eiweiss im Urin beobachtet werden kann. Diese Thatsache ist durch meine[2]) im Jahre 1878 veröffentlichten und seither vielfach bestätigten (Dukes, Fürbringer[3]) u. A.) Untersuchungsresultate, betreffend den Harn von gesunden Menschen, über jeden Zweifel erhoben.

Schon vor dem Erscheinen meiner Publication wurde von verschiedenen Autoren[4]) angegeben, dass der Urin von Gesunden Eiweiss enthalten könne, doch verlangte die Entscheidung dieser Frage vor Allem die Untersuchung einer grossen Zahl für ganz gesund geltender und im Zweifelfalle (bei Auffinden von Albuminurie) auf ihren Gesundheitszustand genau untersuchter Individuen. Solche Massenprüfungen des Urins gesunder Menschen wurden von mir an 119 Soldaten angestellt, und zwar wurde der Urin untersucht Morgens ehe die Soldaten ihren Dienst thaten und weiterhin Mittags, nachdem sie einen anstrengenden Reisemarsch gemacht hatten. Dabei zeigte sich der Morgenurin eiweisshaltig bei 5 Soldaten d. h. in 4,2 pCt. der Fälle, der Mittagurin bei 19 Soldaten d. i. in 16 pCt. der Fälle.

---

1) Virchow's Arch. Bd. 77. S. 162.

2) Virchow's Arch. Bd. 72. S. 175.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. Heft 2. 1879.

4) J. Vogel, Virchow's Handb. d. spec. Pathol. Bd. 6. Heft 2. S. 522. — Ultzmann, Wiener med. Presse. 1870. No. 4. S. 81.

Dagegen war in dem Falle, wo der Mittagurin eiweisshaltig gewesen war, Abends kein Eiweiss im Urin mehr aufzufinden. Es folgt aus diesen Thatsachen der Schluss, dass in weitaus der Mehrzahl der Fälle der Urin des gesunden Menschen eiweissfrei ist, in seltenen Fällen (4 pCt.) bei sonst normalem Verhalten des Körpers eine geringgradige, 0,1 pCt. nicht überschreitende Abscheidung von Eiweiss vorkommt, welche Albuminurie verhältnissmässig häufig sich einstellt, wenn körperliche Anstrengungen der Urinsecretion vorangehen.

Die Erklärung des Vorkommens der Albuminurie bei Gesunden hat gewisse Schwierigkeiten und sind verschiedene Hypothesen darüber seit meiner ersten Veröffentlichung aufgestellt worden. Es ist nothwendig, in dieser Beziehung zwei Categorien für diejenigen gesunden Menschen, deren Harn Spuren von Eiweiss enthält, zu statuiren. Die erste Categorie umfasst Individuen, die auch ohne vorangehende Körperanstrengung bei sonstigem physiologischem Verhalten Eiweiss im Urin entleeren; die zweite Categorie dagegen diejenigen, deren Urin nur nach Körperanstrengungen eiweisshaltig wird. Bei der ersten Categorie von Fällen physiologischer Albuminurie muss von jeder Annahme abnormer Circulation in den Nieren und ähnlichen Störungen abgesehen werden, da wir es hier mit ganz gesunden Individuen und einem ruhigen Normalverhalten des Körpers zu thun haben. Es bleibt unter solchen Umständen daher zur Erklärung jener auffälligen Erscheinung meiner Ansicht nach kaum etwas anderes übrig, als für solche Fälle eine angeborene abnorme Beschaffenheit der Glomeruluswand, eine grössere Porosität der Filtrationsmembran, Defecte in dem Epithelüberzug und ähnliches anzunehmen, so dass die gewöhnliche Fähigkeit der Glomerulusgefässwand, colloiden Eiweissstoffen des Bluts den Durchtritt zu verwehren, bei solchen Individuen unvollständig geworden ist.

Ein höchst interessantes Beispiel jener angeborenen Steigerung der Durchlässigkeit der Glomerulusmembran habe ich unlängst zu beobachten Gelegenheit gehabt, in einem Falle, wo von dem Patienten selbst die Albuminurie zufällig entdeckt worden war. Bei demselbem konnte trotz genauester Untersuchung nichts gefunden werden, was auf eine Nierenerkrankung hingewiesen hätte und fühlt sich der Patient ganz wohl. Der Harn war vom Patienten untersucht worden, weil dessen Bruder, der sich ebenfalls ganz wohl fühlte, im eignen Harn, ebenfalls vor Jahren zufällig Eiweiss entdeckt hatte!

Bei der anderen Categorie von Menschen ist zwar die natürliche Beschaffenheit der Gefässmembran ebenfalls in der oben angedeuteten Weise abnorm durchlässig, doch ist dieselbe für gewöhnlich trotzdem noch im Stande, den Uebertritt des Bluteiweisses in den Harn zu verhindern, verliert aber diese Eigenschaft, sobald grössere Anforderungen in dieser Beziehung an sie gestellt werden, speciell wenn die betreffenden Individuen sich grösseren körperlichen Anstrengungen aussetzen. Warum nun aber diese letzteren den Eiweissaustritt aus dem

Glomerulus begünstigen, ist kaum zu erklären und hat meiner Ansicht nach unnöthig hitzig geführte Erörterungen veranlasst.

Nach dem gegenwärtigen Stande unserer physiologischen Kenntnisse muss für die Zeit jener körperlichen Anstrengung eine Steigerung des mittleren Blutdrucks und der Strömungsgeschwindigkeit als Folge der starken Muskelaction angenommen werden und haben wir an diesem Grundsatze auch künftig festzuhalten. Dagegen ist allerdings nach den Untersuchungen von J. Ranke die Annahme berechtigt, dass in Folge starker Bewegungen eine Blutvertheilung im Körper zu Gunsten der arbeitenden Muskeln eintritt, während die inneren Organe, so auch die Niere, in dieser Zeit von einer geringeren Blutmenge versorgt werden. Auf Grund des Angeführten nun eine Erklärung der Genese der Albuminurie nach Körperanstrengung bei Gesunden zu geben, ist möglich, sie kann aber so lange kaum mehr als den Anspruch einer einfachen Hypothese machen, als nicht directe Experimente ihre Richtigkeit erweisen; doch kann man dieselbe vor der Hand wenigstens für diejenige erklären, welche mit den physiologischen Thatsachen am meisten im Einklang stehen. Die verminderte Zufuhr des Blutes zur Niere würde eine Functionsschwächung der Glomerulusmembran und ihrer Epithelien im Sinne der Einengung der Nierenarterie und damit Albuminurie bedingen und müsste diese Wirkung der Aenderung der Blutzufuhr zur Geltung kommen trotz der unleugbaren Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit und des mittleren Blutdrucks.

Das bei Gesunden gefundene Factum, dass die Körperanstrengungen bei zur Albuminurie disponirten Individuen Eiweiss in den Harn übertreten lassen, findet sein Analogon in der Pathologie bei der Schrumpfniere. Schon Bartels hat die Erscheinung, dass in Fällen von Nierencirrhose bei Körperbewegungen mehr Eiweiss ausgeschieden wird, als in der Ruhe, sehr richtig erkannt. Seine Angaben sind seither vielfach bestätigt und durch die neuesten Beobachtungen von Runeberg[1]) besonders deutlich illustrirt worden. Ausser Körperanstrengungen haben, wie Dukes und Ultzmann und ebenso Fürbringer[2]) neuerdings nachwiesen, auch deprimirende Gemüthsaffecte einen positiven Einfluss auf die Erzeugung der transitorischen Albuminurie; die Wirksamkeit dieses Moments bezüglich des Zustandekommens der Albuminurie ist a priori sehr wahrscheinlich (s. o. S. 315).

Bei den obigen Auseinandersetzungen, welche eine Erklärung der Genese der Albuminurie bei Gesunden bezwecken, konnte, wie ersichtlich, von einer individuellen Disposition der betreffenden gesunden Menschen oder besser gesagt, von einer angeborenen abnormen Durchlässigkeit der Glomerulusmembran nicht abgesehen werden. Diese Annahme ist meiner Ansicht nach nicht nur für die Erklärung der physiologischen, sondern zum Theil auch der pathologischen Albuminurie unumgänglich nothwendig. Setzen wir voraus, dass die gering-

---

[1]) Arch. f. klin. Med. 1880. Bd. 26. S. 231.
[2]) l. c. S. 9 des Sep.-Abdr.

fügige Porosität der Gefässmembranen und die active Thätigkeit der Glomerulusepithelien es sind, welche bei der weitaus grössten Zahl gesunder Individuen den Uebertritt der colloidalen Substanz in den Harn verhindern, so ist es eigentlich selbstverständlich, dass die Fähigkeit, das Eiweiss zu retiniren, nicht bei allen Menschen gleich stark sein wird, sondern in individuellen Grenzen schwankt. So ist es meiner Ansicht nach aber auch zu erklären, dass trotz anatomischer Veränderung der Epithelien, deren Thätigkeit wir doch eine so hervorragende Rolle für die Pathogenese der Albuminurie überhaupt zugewiesen haben, die Albuminurie zuweilen fehlt. Aber wohl bemerkt, nur zuweilen! Denn wenn bei acuter Phosphorvergiftung, bei schwerer Anämie und bei der Fettniere der Greise Albuminurie fehlen kann trotz ausgesprochener Verfettung der Epithelien, so dürfen wir nicht vergessen, dass in anderen Beispielen jener Krankheitszustände die Eiweissausscheidung in dem Urin nicht fehlt. Den Epithelien nun aber ersterer Fälle wegen den Einfluss auf die Entstehung der Albuminurie überhaupt abzusprechen, halte ich nicht für richtig. Denn wie wir gesehen, ist die locale Anämie der Glomeruli unbestreitbar für die Genese der Albuminurie verantwortlich zu machen; die Epithelverfettung aber ist auf der anderen Seite bekanntlich ein Coeffect der Anämie. In diesem Dilemma könnte freilich betont werden, dass die anatomische Veränderung der Glomerulusepithelien bei jenen Zuständen der Nierenverfettung noch gar nicht erwiesen sei und deswegen im Einzelfalle die Albuminurie recht gut fehlen könne. Allein eine solche Behauptung ist entschieden gekünstelt und entbehrt jeder Wahrscheinlichkeit; wissen wir doch, wie empfindlich gerade die Glomerulusepithelien im Allgemeinen gegen anämische Einflüsse sind! Wo also trotz jener Veränderung der Epithelien der Urin albuminfrei erscheint, muss, insofern solche Fälle doch in jenen Krankheitszuständen stets nur Ausnahmen bilden, meiner Ansicht nach angenommen werden, dass bei den betreffenden Individuen eine höchst geringe natürliche Porosität der Epithelmembran besteht, beziehungsweise die Epithelien trotz ihrer anatomischen Alteration in ihrer Function nicht so reducirt sind, dass eine Retention des Eiweisses im Glomerulus für diese Ausnahmefälle nicht mehr stattfinden könnte.

II. Hämaturie.

1. Hämaturie im engern Sinne.

In zahlreichen Krankheiten tritt Blut in den Urin über und zwar sämmtliche Bestandtheile des Blutes im Gegensatz zu den sub 2 zu besprechenden Zuständen, wo nur der Blutfarbstoff, nicht die körperlichen Bestandtheile des Blutes im Harn erscheinen. Der Urin bei der Hämaturie im engeren Sinne ist bald blutroth gefärbt, bald braun mit einer Nuance ins schwarze oder ins grüne und lässt beim Stehen förmliche Blutcoagula oder wenigstens ein röthliches, beziehungsweise röthlich-braunes Sediment fallen.

Dass die Ursache dieser speciellen Beschaffenheit des Urins in der Anwesenheit von Blut in demselben begründet ist, kann leicht constatirt werden, indem mit Hülfe verschiedener Reagentien die chemischen Bestandtheile, durch die mikroskopische Untersuchung die körperlichen Bestandtheile des Blutes sicher nachgewiesen werden können.

Was zunächst die mikroskopische Untersuchung betrifft, so findet man bei bedeutenderen Blutergüssen in die Niere die später zu beschreibenden Blutcylinder, welche aus Fibrin und Blutkörperchen bestehende Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Fast immer zeigen sich im Sediment Blutkörperchen, theils von ganz intacter Form, theils durch ihr Verweilen im Urin verändert. Bald sind sie aufgequollen, kugelig und wenig gefärbt, bald gezackt, stechapfelförmig. Sind die Blutkörperchen vollständig zerstört, so ergiebt selbstredend das mikroskopische Verhalten des Sediments keine Anhaltspunkte mehr, vielmehr ist in solchen Fällen nur auf die chemische und physicalische Untersuchung des Urins zu recurriren. In dieser Beziehung sind die wichtigsten, in der Praxis gewöhnlich verwertheten Blutproben die Haeminprobe, die Heller'sche Probe (Zusatz von Kalilauge und Erhitzen) und vor Allem auch die spectroscopische Untersuchung des bluthaltigen Urins. Die Beschreibung dieser Methoden und Kritisirung ihres Werthes ist im I. Theil des Buchs abgehandelt, und verweisen wir daher auf den betreffenden Paragraphen S. 246.

Ist auf einem der oben geschilderten Wege der Beweis geliefert, dass Blut dem Harn beigemischt ist, so tritt für den Arzt die Frage heran, aus welchem Abschnitt der Harnwege die Blutung stammt und welcher Ursache dieselbe im einzelnen Falle ihre Entstehung verdankt. Sehr leicht zu diagnosticiren ist die Herkunft des Blutes im Urin, wenn dasselbe aus der Schleimhaut der Harnröhre stammt, indem das Blut nur in den zuerst abgeschiedenen Harnportionen sich findet, während die letzten Partien des gelassenen Harns blutfrei erscheinen. Auch tropft in der Zwischenzeit gewöhnlich Blut aus der Harnröhre spontan ab oder kann durch Druck entlang der Urethra jeder Zeit herausgepresst werden. Blutungen aus dem Blasenhals sollen stets erst gegen das Ende des Harnlassens auftreten, wenn der Sphincter vesicae sich zu contrahiren anfängt. Schwieriger ist die Entscheidung, ob die Hämaturie ihre Quelle in der Blase, dem Ureter und Nierenbecken oder in der Niere hat. Die gewöhnlich angeführten Unterscheidungsmerkmale, wonach eine weniger innige Vermischung des Blutes mit dem Harn und die Bildung grösserer Gerinnsel, ebenso eine alkalische Reaction des Urins und die chronische Natur der Erkrankung für Blasenblutung, das Gegentheil für Nierenblutung, sprechen soll, haben höchst zweifelhaften Werth. Sicherer wird das Urtheil durch die mikroskopische Untersuchung des blutigen Urins. Sind die rothen Blutkörperchen, weil sie relativ kurze Zeit mit dem Harn in Berührung waren, in ihren Formen unverändert und fehlen die Harncylinder, so spricht dies entschieden mehr für Blasen-

blutung, die Anwesenheit von Harncylindern (meist auch mit vielen weissen Blutzellen) neben stark veränderten kugligen rothen Blutkörperchen für Nierenblutung, obgleich selbstverständlich eine Combination von Nierenerkrankung und Blasenblutung hier das Urtheil trüben kann [1]. Dagegen kann mit aller Sicherheit die Blutung in die secernirende Substanz der Nieren verlegt werden, wenn im mikroskopischen Präparate exquisite blutige Abgüsse der Harnkanälchen, Blutcylinder, sich finden. Ebenso sprechen die zuweilen im Urin auftretenden Gerinsel, welche die Dicke des Ureterenlumens besitzen, mit Bestimmtheit für eine Bildung derselben in den Harnleitern, während klumpige, voluminöse Blutgerinnsel nur in der Blase gebildet sein können. Im Ganzen aber muss bei dieser Differentialdiagnose an der Regel festgehalten werden, neben den oben angegebenen stets die übrigen Symptome der mit Hämaturie einhergehenden Erkrankung zu berücksichtigen, deren Schilderung nicht hierher gehört.

Die einzelnen Krankheiten, welche zum Austritt des Blutes in die Harnwege, theils durch Diapedesis theils durch Rhexis Veranlassung geben, sind sehr zahlreich: Traumen, welche die Nieren treffen, vor allem Steine, Nierenabscesse, Pyelitis, Nephrophthise, Nierenkrebs; ferner geben die verschiedenen Nephritisformen, speciell die acuten, die Glomerulonephritis und die acute haemorrhagische Nephritis zu Haematurie Veranlassung. Auch bei den chronischen Formen fehlen die rothen Blutkörperchen nicht im Sediment, wenn dieselben auch immer spärlicher werden, je schleppender der Verlauf der letzteren ist; bei der reinen Amyloidniere vermisst man Blutkörperchen so gut wie ganz im Urin. Dass auch die seltenen Fälle von Aneurysmen der Nierenarterien, die Verstopfung der A. renalis durch Embolie, der V. renalis durch Thrombose Haematurie zur Folge haben, ist selbstverständlich. Und ebensowenig fehlen die Blutkörperchen im Sediment bei den stärkeren Graden der einfachen Stauung in den Nierenvenen. Auch die arterielle Congestion der Nieren kann zur Haematurie führen, wie ein kürzlich aus der Botkin'schen Klinik veröffentlichter Fall [2] beweist, in welchem jedes Mal nach einer Erkältung intensiv blutiger Harn mit Blutkörperchen und Blutcylindern im Sediment entleert wurde. Ausserdem gehören unter die zur Nierenblutung führenden ätiologischen Momente die Intoxicationen mit Cantharidin und anderen scharfen Diureticis. Wie zur Blutung in anderen Organen, so führen auch zu Nierenblutungen gewisse Krankheitsprocesse, welche mit hämorrhagischer Diathese verlaufen, so der Scorbut, die Purpura hämorrhagica, schwere Infectionskrankheiten, Blattern etc., und schliesslich bildet die Haematurie eine in den Tropen endemische Krankheit, deren Aetiologie theils mit schwerer Malaria, theils höchstwahrscheinlich mit der ihr häufig nachfolgenden Chylurie zusammenfällt, weswegen wir in dieser Beziehung auf die Besprechung der Pathogenese der letzteren verweisen können. Die Ursachen für Blutungen aus der Blasenschleimhaut fallen zum Theil mutatis mutandis mit der Aetiologie der Nierenblutung zusammen. Speciell ist anzu-

[1]) In einem kürzlich auf meiner Klinik beobachteten Falle war eine gewöhnliche Nephritis mit Blasenvaricen complicirt und die Hämaturie trotz der Anwesenheit reichlicher Cylinder, wie die Section erwies, durch Blasenblutung bedingt.

[2]) Socoloff, Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 20.

führen, dass die Cystitis diphtheritica und die Geschwüre in der Blase, welche Steinen und Carcinomen ihre Entstehung verdanken, besonders häufig Blasenhaematurie bedingen, und endlich, dass in freilich nicht sehr häufigen Fällen auch Blasenvaricen zu Rupturen und Blutergüssen in die Blase führen können.

Die Aetiologie der Urethralblutungen liegt auf der Hand und soll hierbei nur noch bemerkt werden, dass Blutungen bei der Catheterisation ein sehr gewöhnliches Ereigniss sind und deswegen hieraus allein keine bestimmten Schlüsse auf Veränderungen in Urethra und Blase gezogen werden dürfen.

In einzelnen Fällen ist es von Wichtigkeit, zu bestimmen, ob das bei der Haematurie durch Coagulation gewonnene Eiweiss lediglich von der Anwesenheit des Blutes im Urin herrührt oder ob die Haematurie mit einer daneben verlaufenden Albuminurie complicirt ist. In solchen Fällen entscheidet die Uebung in der Abschätzung der Grösse des Eiweissniederschlags, oder, wenn man ganz sicher gehen will, die chemische Analyse. Die Wägung des abgeschiedenen Albumens in einer bestimmten Menge Urin verglichen mit dem relativen Gewicht des Eisens (aus welchem die entsprechende mittlere Menge des Blutalbumins berechnet werden kann), giebt im betreffenden Falle, grössere Differenzen vorausgesetzt, die nöthigen Anhaltspunkte.

2. Hämoglobinurie.

Wie der Name besagt, wird bei dieser Erkrankung der Blutfarbstoff allein mit dem Urin entleert, im Gegensatz zu dem ganzen Blut bei der Hämaturie. Solche Fälle von Hämoglobinurie, deren eclatantestes Merkmal ist, dass trotz der dunkelrothen Färbung des Urins keine Blutkörperchen unter dem Mikroskope nachweisbar sind, wurden schon früher, hauptsächlich in England, beobachtet[1]).

Neuerdings ist die Krankheit häufiger Gegenstand von Publicationen geworden, vor Allem nachdem die Bedingungen der Hämoglobinurie durch das Experiment mehr und mehr aufgeklärt wurden.

Der Hämoglobin enthaltende Urin ist intensiv dunkel- bis schwarzroth gefärbt, giebt beim Kochen Coagulation, und zwar ein eigenthümliches braunes Gerinnsel, welches sich auf der Oberfläche der Harnprobe hält. Extrahirt man dasselbe mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, so geht der Farbstoff in Lösung über und nimmt die Flüssigkeit einen röthlichen Farbenton an. Dass man es hierbei mit Blutfarbstoff zu thun hat, ergiebt die spectroskopische Untersuchung, dass dabei der reine Blutfarbstoff unabhängig von den körperlichen Bestandtheilen des Blutes in den Harn getreten, das Mikroskop, indem die rothen Blutkörperchen im Präparat fehlen, dafür aber in den schweren Fällen amorphe, rothbraune Massen, oder, wie bei der experimentellen Hämoglobinurie, kugelige, rosenkranzförmig aneinandergereihte gelbrothe Tropfen von Hämoglobin sichtbar sind. Dieselben erfüllen, wie die Obductionen lehren, die Harnkanälchen ähnlich den Harncylindern

[1]) Der erste, welcher in dem blutig gefärbten Urin das Fehlen der Blutzellen constatirt, scheint Pavy gewesen zu sein. Die Bezeichnung „Hämoglobinurie" rührt von Popper her (Virchow-Hirsch, Jahresb. 1868. Bd. 1. S. 221).

und veranlassen dadurch ein braunrothes radiäres Aussehen der Nieren. In seltenen Fällen erscheint das Hämoglobin wohl auch zum Theil in Form von Krystallen im Harn [1]), von welchen die mitabgeschiedenen Harncylinder besetzt sein können. Die letzteren sind nicht selten Bestandtheile des Hämoglobinharns und geht in solchen Fällen die Hämoglobinurie mit Albuminurie einher. In den reinen Fällen von Hämoglobinurie findet sich im Harn kein Eiweissstoff mit Ausnahme des Albuminstoffs, welcher beim Erhitzen und bei Säurezusatz zur Hämoglobinlösung aus dem Hämoglobin abgespalten wird, indem das letztere in Albumin und Hämatin zerfällt. Der im frischen Harn ausgeschiedene Blutfarbstoff ist übrigens nach Hoppe-Seyler [2]) nur in den seltensten Fällen Hämoglobin, sondern Methämoglobin, eine Hämoglobinmodification, welche weniger Sauerstoff als das Oxyhämoglobin und mehr als das Hämoglobin enthält und würde daher die Bezeichnung der in Frage stehenden klinischen Erscheinung mit Hämoglobinurie besser in „Methämoglobinurie“ umgewandelt.

Der spectroscopische Nachweis des Blutfarbstoffs im Harn des (Methämoglobins) geschieht in der Weise, dass man eine Probe des klar filtrirten und entsprechend verdünnten Urins in mässig dicker Schicht vor den Spalt des Spectroscops bringt. Bei Anwesenheit von Methämoglobin, worum es sich fast ausnahmslos handelt, erscheinen 3 Absorptionsstreifen, von denen der zwischen C und D näher an C gelegene für das Methämoglobin characteristisch ist (Hoppe-Seyler). Durch Fäulniss, zu welcher der Harn sehr geneigt ist, wird es in Hämoglobin zurückverwandelt. Schüttelt man solchen Urin mit Luft, so treten die beiden Oxyhämoglobinstreifen in Erscheinung (s. o. Theil I.).

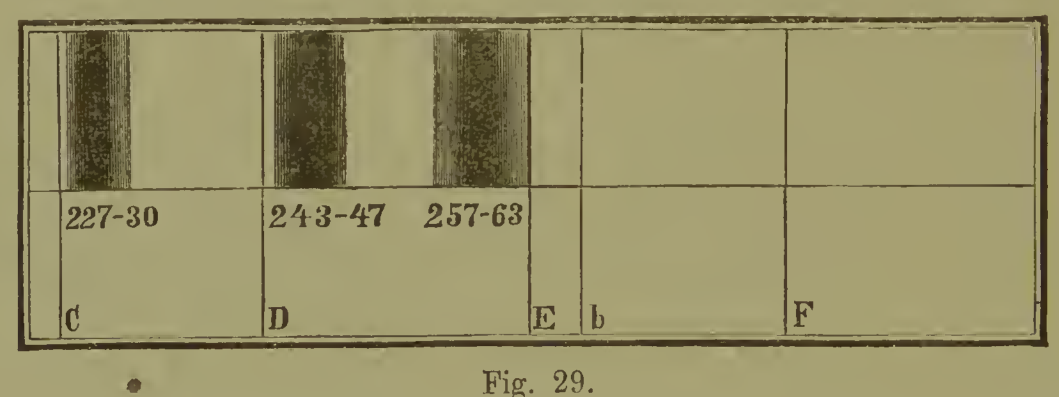


Fig. 29.

Oxyhämoglobin-Methämoglobinstreifen im spectroscopischen Bilde (Schmidt-Hänsch'sches Instrument).

Obiges Spectrum stammt von dem frischgelassenen Harn eines Kranken meiner Beobachtung; der eine gegen C hin gelegene Streifen (227—30) entsprach dem Methämoglobinstreifen, die beiden anderen (243—47 und 257—63), bei genauer Vergleichung mit den Streifen einer Oxyhämoglobinlösung, den Oxyhämoglobinstreifen.

Ueber das Vorkommen und die Pathogenese der Hämoglobinurie

[1]) Neale, Lancet 1879. Bd. 2. S. 725.

[2]) Physiol. Chem. S. 862.

haben die neueren Erfahrungen am Krankenbett, vor Allem aber die Resultate der experimentellen Forschung Licht verbreitet. Wie gewisse Eiweisskörper, speciell das Hühnereiweiss, bei ihrem Durchtritt aus den Gefässen in die Harnkanälchen keinem Widerstande begegnen, so tritt auch das Hämoglobin, sobald es im Serum gelöst ist, ohne Weiteres in den Harn über und zwar wahrscheinlich nach Ponfick's Untersuchungen[1]) durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Dieser Uebertritt des Hämoglobins in den Urin erfolgt, wie das Experiment festgestellt hat, unfehlbar, sobald das Hämoglobin im Blutplasma gelöst ist, d. h. sobald eine grössere Zahl von Blutkörperchen das Hämoglobin aus ihrem Stroma abgegeben hat. Eine solche Trennung des Blutfarbstoffs von der Substanz der Blutkörperchen aber kann durch die verschiedensten Substanzen herbeigeführt werden, so durch Injection von Glycerin, gallensauren Salzen, Infusion von destillirtem Wasser u. a.

Dass auch die Hämoglobinurie beim Menschen durch eine vorherige Auflösung von Blutkörperchen und Freiwerden des Hämoglobins bedingt ist, hat Küssner[2]) direct bewiesen, indem das Serum des Schröpfkopfblutes, das er einem Kranken entnahm, während eines Anfalls von Hämoglobinurie rubinroth war, in der Zeit ausserhalb des Anfalls hellgelblich. Die Bedingungen, welche in der menschlichen Pathologie die Auflösung der rothen Blutkörperchen und damit Hämoglobinurie veranlassen, sind zum Theil klar gelegt, zum Theil noch dunkel. Im Einklang mit den Resultaten der experimentellen Pathologie fand man Hämoglobinurie nach Intoxication mit Arsenwasserstoff[3]), Salzsäure[4]), Schwefelsäure[5]), Pyrogallussäure[6]), chlorsaurem Kali[7]), im Verlaufe von Icterus[8]) und wahrscheinlich auch bei Fettembolie[9]) ferner nach Verbrennungen und Lammbluttransfusionen.

Allen diesen Ursachen der Hämoglobinurie eigenthümlich ist ihre zerstörende Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen, bei der Lammbluttransfusion der Umstand, dass die Blutkörperchen einer Thier-

---

[1]) Hermann's Handb. der Physiol. Bd. 5. S. 341. Vgl. dagegen Bridges Adams (Diss. Bern. 1880), welcher das Hämoglobin auch in den Kapseln fand.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1879. No. 37.

[3]) J. Vogel, Harnanalyse. S. 246. — Wächter, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 28. S. 251.

[4]) Naunyn, Dubois Arch. 1868. S. 413.

[5]) Bamberger, Centralbl. f. med. Wissensch. 1874. S. 571.

[6]) Neisser, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. S. 88. 1880.

[7]) Hofmeier, Deutsche med. Wochenschr. 1880. S. 506. 519 und verschiedene andere Autoren.

[8]) W. Legg, Jahresber. 1875. Bd. 2. S. 245. — Murri, ibid. 1879. Bd. 2. S. 206.

[9]) Scriba, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1879. Bd. 12. S. 118. — Vgl. auch Riedel, ibid. Bd. 12. S. 118. 1880.

species, wie Ponfick[1]) nachgewiesen hat, im Blute einer anderen sich nicht zu erhalten vermögen, vielmehr durch das Blutserum der fremden Species aufgelöst werden. Auf einen toxämischen Einfluss dürfte wohl auch die Hämoglobinurie bei schweren Infectionskrankheiten zurückgeführt werden, wie sie, wenn auch höchst selten, im Verlaufe von Typhus abdominalis[2]) und Scharlach[3]) constatirt wurde.

Dagegen verschliesst sich die Pathogenese der periodischen, mit Fieberanfällen einhergehenden Hämoglobinurie vor der Hand völlig dem Verständniss, trotzdem gerade diese Form von Hämoglobinurie in neuerer Zeit relativ häufig beobachtet und in klinischer Beziehung genau studirt worden ist. Wir wissen nur, dass die Anfälle lediglich im Anschlusse an Erkältungen und Durchnässungen vorkommen, ja Rosenbach[4]) hat sogar einen solchen Anfall von Hämoglobinurie künstlich, wie im Experiment, durch ein kaltes Fussbad bei seinem Kranken hervorgerufen. Allein es ist damit begreiflicherweise nicht erklärt, warum in den betreffenden Fällen eine einfache Erkältung diese schwere Alteration des Blutlebens, die Auflösung der rothen Blutzellen, und die Fieberparoxysmen hervorruft.

Wie die Erkältung in den genannten Fällen, scheinen auch andere Einflüsse in unerklärter Weise das Erscheinen von Hämoglobin im Harn veranlassen zu können. So beobachtete R. Lépine[5]) bei einem Kranken mit Morbus Brighthii, dass sich Hämoglobinurie einstellte, sobald sich derselbe Excesse in Baccho et Venere erlaubte. Ein anderes ätiologisches Moment bildete in einem kürzlich von mir beobachteten Falle[6]) angestrengtes Laufen.

Der Kranke, ein kräftiger Soldat, bemerkte nach jeder Feldübung Blut im Urin. Seine Angaben bestätigten sich bei Probemärschen, welche wir ihn zur Sicherstellung der Hämaturie machen liessen. Jedesmal, wenn Patient 1—2 Stunden vor unseren Augen marschirt war, erschien der nunmehr gelassene Harn schwärzlich-roth; beim Erhitzen zeigte er die Hämoglobinalbuminatgerinnsel (sonst kein Eiweiss), bei der spectroscopischen Untersuchung den oben abgebildeten characteristischen Methämoglobinstreifen; im microscopischen Bild dagegen fehlten die Blutkörperchen und fanden sich nur die in Fig. 30 abgebildeten amorphen rothbraunen Massen.



Fig. 30.
Amorphe Hämoglobinmassen.

Der Eintritt der Hämoglobinurie, um die es sich hiernach zweifellos handelte,

---

[1]) Virchow's Arch. Bd. 72. S. 273.

[2]) J. Vogel, Harnanalyse. S. 246. — Naunyn, l. c. S. 423. — Immermann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 12. S. 502.

[3]) Heubner, Ibid. Bd. 23. S. 282.

[4]) Deutsch. med. Wochenschr. 1880.

[5]) Revue men. sde méd. et de chir. 1880. 2. — Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881. S. 146.

[6]) Die Publication des Falles ist durch Fleischer erfolgt. — Berliner klin. Wochenschr. 1881. S. 691.

erfolgte auf einen 1—2stündigen Marsch mit der Promptheit des Experiments stärker oder schwächer, je nachdem der Marsch länger oder kürzer gedauert hatte. Der unmittelbar hernach gelassene Harn war am hämoglobinreichsten, und verlor der Urin rasch im Laufe von 1—2 Tagen allmälich seinen Gehalt an Blutfarbstoff. Alle erdenklichen Versuche Fleischer's, der Ursache dieser räthselhaften Erscheinung auf die Spur zu kommen, blieben erfolglos: Starke körperliche Anstrengungen anderer Art (Holzhacken, Mörserstossen etc.), Schwitzen, kalte Bäder reichliche Zufuhr von Phosphorsäure, Milchsäure und Natronbicarbonat riefen die (übrigens stets fieberlos verlaufende und das Allgemeinbefinden nicht alterirende) Hämoglobinurie nie hervor; sie war und blieb lediglich der Effect angestrengten Marschirens.

III. Meliturie.

Unter Meliturie (syn. Glycosurie, Diabetes mellitus[1]) versteht man die krankhafte Abscheidung von Zucker im Urin.

Wahrscheinlich ist die Beobachtung, dass der Urin zuweilen süss schmeckt, uralt. In dem medicinischen Sanskritwerke der brahmanischen Periode der indischen Medicin, im Ayur-Veda, findet sich ein Passus[2]), wo als eine der 10 Arten pathologischen Urins auch der „Zuckerurin" aufgeführt wird. In der griechischen Medicin dagegen sucht man vergebens nach Andeutungen davon; nur der mit der Zuckerabscheidung gewöhnlich einhergehenden Polyurie geschieht bei den verschiedensten Schriftstellern des klassischen Alterthums und des Mittelalters Erwähnung[3]), zuerst bei Celsus[4]) und Aretaeus[5]), von denen letzterer der Krankheit den Namen Diabetes gegeben hat und ihr Wesen in einem „Aufgehen des Fleisches und der Glieder in Urin" sah. Galen[6]) hielt die Krankheit für eine Nierenkrankheit, beziehungsweise Retentionsschwäche der Nieren („ἀτονία τῆς καθεκτικῆς δυνάμεως"), in Folge deren das aus dem Magen ins Blut aufgenommene Getränk nicht retinirt werden könne, und desswegen rasch und reichlich den Körper im Urin verlasse, für die so herausgeschaffte Flüssigkeit sei Ersatz nothwendig, daher der Durst. Diese Ansicht Galen's blieb über 1 ½ Jahrtausende massgebend. Den bedeutendsten Schritt in der Erkenntniss des Diabetes mellitus that Thomas Willis (Mitte des 17. Jahrhunderts), indem er den süssen Geschmack

---

[1]) In dem folgenden Abschnitt ist für die Zuckerausscheidung im Allgemeinen der Ausdruck Meliturie gewählt, Diabetes mellitus für die länger dauernde Abscheidung von Zucker im Harn mit den bekannten klinischen Erscheinungen, Glycosurie endlich für die Zustände, wo durch physiologische oder pathologische Einflüsse bedingt vorübergehend Zucker im Harn erscheint.

[2]) Hessler, Suśrutas Ayur vedas etc. Bd. 1. S. 183.

[3]) Eine ausführliche Entwicklung der Geschichte der Meliturie findet sich in dem Aufsatz von Max Salomon: Geschichte der Glycosurie von Hippocrates bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 8. S. 489.

[4]) De Medicina Libri octo. Lib. IV. Cap. 20, 2.

[5]) Aretaei Cappadoc. Op. de causis et signis diuturn. morbor. Lib. II. Cap. 2 ed Kühn Lips. 1828. S. 131.

[6]) De locis affectis. Lib. VI. Cap. 3 ed Kühn, S. 394—401.

des diabetischen Harns als pathognostisch erkannte und beschrieb „quasi melle aut saccharo imbutam urinam, mire dulcescere“[1]. 100 Jahre später (1772) entdeckte der Liverpooler Arzt Matthäus Dobson[2], dass in dem Urin von Diabetikern eine zuckerähnliche Masse als Rückstand sich findet und Wein- und Essiggährung zeigt, ferner, dass der Harn bei Diabetes eiweissfrei ist, und endlich, dass das Blutserum der Kranken süss schmeckt; die Analysen Dobson's wurden bald darauf von Cowley[3] und von J. P. Frank[4] bestätigt. Schliesslich wurde am Ende des 18. Jahrhunderts von dem Engländer John Rollo[5] der wichtige Einfluss festgestellt, welchen die vegetabilische Kost auf die Unterhaltung der Zuckerausscheidung ausübt.

Die Fortschritte, welche die Lehre vom Diabetes im 19. Jahrhundert machte, beziehen sich wesentlich auf die Erforschung der Ursachen der Krankheit und ihre physiologisch-experimentelle Analyse. Die interessantesten hierauf bezüglichen physiologischen Thatsachen wurden 1848—1850 von Claude Bernard gefunden, indem derselbe zuerst das Glycogen der Leber, die Zuckerbildung in jenem Organ, und endlich die frappirende Thatsache entdeckte, dass durch die Verletzung einer bestimmten Stelle des vierten Ventrikels, an der Spitze des Calamus scriptorius, es allezeit möglich ist, wenige Stunden nach der Operation Zucker im Harn zur Ausscheidung zu bringen.

Ueber das Vorkommen und den Nachweis des Zuckers im Harn.

Da das Blut des gesunden Menschen nach den übereinstimmenden Angaben älterer wie neuerer Forscher unabhängig von der Nahrung Zucker enthält[6], so ist bei der leichten Filtrirbarkeit des gelösten Zuckers auch zu erwarten, dass im Harn des gesunden Menschen Zucker abgeschieden werde.

Die Thatsache, dass im Urin ganz gesunder Menschen Zucker, und zwar Traubenzucker, enthalten ist, wurde zunächst für ältere Leute nachgewiesen von Dechambre[7], für den Fall einer länger dauernden ausschliesslichen Ernährung mit Zucker und stärkemehlhaltiger Nahrung von Mosler[8]; besondere Bedeutung aber gewann die Frage erst durch die Untersuchungen des normalen Urins auf

---

[1]) De medicamentor. operationibus in corpore humano. Sect. IV. Cap. 3. S. 101. Genf 1680.

[2]) Med. Bemerkungen u. Unters. der Aerzte-Gesellsch. in London. Bd. 6. S. 248. Altenburg 1778. Uebersetzung.

[3]) Sammlung auserl. Abh. Bd. 13. S. 112 ff. 1789. Lond. med. Journ. 1788. S. 286.

[4]) Joh. Pet. Frank, de curandis hom. morb. epitome, Lib. V. de profluviis Pars 1. S. 46. Mannheim 1794.

[5]) Cases of the Diabetes mellitus. London 1798. Pars I. Cap. 4. Sect. III. S. 400.

[6]) Die betr. Literatur s. Hoppe-Seyler, phys. Chem. 1879. Theil III. S. 427.

[7]) Gaz. de Par. 14. 1852. — Schmidt's Jahrb. Bd. 75. S. 6.

[8]) Diss. inaug. 1853. Giessen. S. 15.

Zucker durch E. Brücke[1]), welcher das constante Vorkommen kleiner Mengen von Zucker im Harn des gesunden Menschen nachwies. Obgleich die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit, dass Zucker aus dem Blut in den Urin filtrirt, von vornherein wohl von Niemand bezweifelt wird, ist es doch nur einem Theil der Forscher, die den Gegenstand nachprüften, gelungen, Zucker im normalen Harn aufzufinden, so Bence Jones, Pavy, Huizinga etc. und neuestens noch Abeles[2]); dagegen suchten Seegen[3]), Külz[4]) und Moscatelli[5]) vergebens nach Zucker im normalen Harn: die beiden letzteren erhielten sogar bei Verarbeitung von nicht weniger als 200 Liter Harn ein negatives Resultat.

Aus den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen über die Frage, ob der Zucker zu den normalen Urinbestandtheilen gehöre, oder nicht, geht soviel hervor, dass der Normalharn minimale Mengen von Zucker enthalten kann, aber nicht unter allen Umständen Zucker zu enthalten braucht. Die physiologische Zuckerausscheidung verhält sich in dieser Beziehung ähnlich der Albuminurie bei Gesunden, welche ebenfalls, wenn auch vielleicht in einer kleineren Anzahl von Fällen als die physiologische Glycosurie, bei ganz normalem Verhalten der Harnabscheidung beobachtet wird.

Gewisse noch in den Breitegrad des physiologischen Lebens fallende Verhältnisse dagegen veranlassen ganz sicher das Auftreten grösserer Mengen von Zucker im Harn, so dass über das Vorkommen einer Meliturie unter diesen Umständen kein Zweifel bestehen kann. Es ist dies die durch eine besonders zuckerreiche Beschaffenheit der Nahrung hervorgerufene Glycosurie und weiterhin die bei Schwangeren und Säugenden vielfach beobachtete Meliturie.

Was die erstere der genannten Zuckerausscheidungen betrifft, so hat schon Mosler[6]) 1853 nach reichlichem Genuss von Zucker, Stärkemehl und Milchzucker Meliturie beobachtet, dessgleichen constatirte Eichhorst[7]) Zucker im Harn nach ausschliesslicher Milchnahrung, Helfreich[8]) nach rein vegetabilischer Kost. Besonders häufig wurde dieser Einfluss der Nahrung auf die Zuckerausscheidung im Harn bei Kranken mit Lebercirrhosis[9]) nachgewiesen. Die genannte Form von Meliturie, welche Cl. Bernard sogar eigens als „Glycosurie alimentaire" beschrieb, war indessen immer nur von ganz vorübergehender Dauer; sie hörte auf, sobald die übermässige Zuckerzufuhr sistirt wurde. Auch gelang es in keinem Falle beim Thiere auf diesem Wege eine dauernde Meliturie, also einen wahren Diabetes mellitus zu erzeugen.

---

[1]) Vorl. über Physiol. 1874. S. 365 (Wiener med. Wochenschr. 1858. No. 19).
[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. No. 3. 22.
[3]) Wiener med. Wochenschr. 1878.
[4]) Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 269. 1876.
[5]) Diss. inaug. Erlangen 1880.
[6]) l. c.
[7]) Pflüger's Arch. Bd. 4. S. 570. 1871.
[8]) Diss. inaug. Würzburg 1866. S. 26.
[9]) Lépine u. A. s. spec. Theil, Leberkrankheiten.

In theoretischer und praktischer Beziehung hervorragende Bedeutung hat die Meliturie der Schwangeren und Säugenden. Seitdem Blot[1]) im Urin von Schwangeren, Gebärenden und Säugenden Zucker nachwies und die causalen Beziehungen der Ausscheidung desselben mit der Milchabsonderung klarlegte, ist eine ganze Reihe von Untersuchungen über diesen Gegenstand angestellt worden: nämlich von Kirsten[2]), Riedel[3]), Zwengler und Wiederhold[4]), Leconte[5]), Iwanoff[6]), de Sinéty[7]), Abeles[8]), Hempel[9]), Gubler[10]), Johannowsky[11]), Worm Müller und Hagen[12]) u. A. Einige dieser Forscher haben allerdings negative Resultate erhalten; in neuester Zeit dagegen ist die Angabe Blot's durchweg bestätigt worden.

Es kann daher wohl als sicher angenommen werden, dass die Entdeckung der Meliturie bei Schwangeren und namentlich Säugenden durch Blot zu Recht besteht, nur ist diese Glycosurie nicht wie derselbe annahm, proportional der Grösse der Milchabsonderung in den Brüsten, sondern im Gegentheil, wie dies zuerst Kirsten fand, ganz besonders häufig dann, wenn aus irgend einem Grunde, so durch Absetzen des Kindes, intercurrente Krankheiten etc., eine Hemmung der Milchsecretion eintritt. Es scheint darnach, dass unter diesen Verhältnissen die Resorption von Zucker an seiner Bildungsstätte den Zuckergehalt des Blutes erhöhen und Meliturie erzeugen kann. Bei diesem Sachverhalt lag die Möglichkeit nahe, dass der im Harn erscheinende Zucker nicht Traubenzucker, sondern Milchzucker sei. Diese Annahme hat neuerdings Hofmeister[13]) bewahrheitet, indem derselbe den bestimmten Nachweis führte, dass der im Harn einer Wöchnerin ausgeschiedene Zucker nach Krystallform, Schmelzpunct, optischem Verhalten u. s. w. als Milchzucker sich auswies. Dieses Vorkommen von Milchzucker im Harn von Wöchnerinnen ist seither von Kaltenbach[14]) bestätigt worden. Es kann daher genannte Form von Meliturie passenderweise speciell als „Lactosurie“ bezeichnet werden.

Auch in dem Harn von Säuglingen, welche ausschliesslich mit Muttermilch

---

[1]) Gaz. hebd. 1856. — Schmidt's Jahrb. Bd. 93. S. 203.
[2]) Monatsschr. f. Gebk. 1857. Bd. 9. S. 437, positiv.
[3]) Ibid. 1858. S. 13, negativ.
[4]) Deutsche Klinik 1857. S. 398, negativ.
[5]) Arch. général. 1857. Aug., negativ.
[6]) Diss. inaug. Dorpat 1861, positiv und negativ.
[7]) Gaz. méd. 1876. No. 27. S. 321. positiv.
[8]) Wiener med. Wochenschr. 1874. S. 465, positiv.
[9]) Arch. f. Gynäkologie. Bd. 8. S. 312, pos. bis 1,6 pCt. u. 13 Grm. im Tage.
[10]) Gaz. méd. 1876. S. 571, positiv.
[11]) Arch. für Gynäkologie. Bd. 12. S. 448, positiv.
[12]) Pflüger's Arch. Bd. 16. S. 567, positiv.
[13]) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 1. S. 101.
[14]) Zeitschr. für Gynäkologie und Geburtsh. Bd. 4. S. 161.

ernährt wurden, zeigten sich nach den Untersuchungen von Eichhorst[1]) beträchtliche Mengen von Zucker im Urin.

An die bis jetzt genannten noch in den Bereich des physiologischen Körperverhaltens fallenden Formen von Meliturie schliessen sich die vorübergehenden Ausscheidungen des Zuckers im Urin an, welche bei verschiedenen pathologischen Zuständen nebenbei angetroffen werden, ohne dass in ihnen ein Hauptsymptom der Krankheit oder gar das Wesen derselben gesehen werden könnte. Solche transitorische Glycosurieen hat man bei der Cholera, bei Intermittens, Cerebrospinalmeningitis, bei Herz- und Lungenkrankheiten, bei Lebercirrhose, Gicht u. a. beobachtet. Ausserdem wurde bei einer ganzen Reihe von Intoxicationen Zucker im Urin gefunden; speciell beim Menschen entstand Glycosurie nach Vergiftung mit Morphium, eine in practisch-diagnostischer Beziehung nicht unwichtige Thatsache (Levinstein), ferner nach Intoxication mit Chloral und Curare. Letztere Form der Glycosurie ist dadurch besonders beachtenswerth, dass dabei auch die Harnmenge vermehrt ist und heftiger Durst die Kranken peinigt.

Diese letztgenannten die Meliturie begleitenden Symptome, die Polyurie und Polydipsie, sind ganz constante Begleiter derjenigen Form von Meliturie, welche im Gegensatz zu den bisher genannten einen dauernden pathologischen Zustand darstellt. Sie dürfen nicht mehr als symptomatische Krankheitsäusserungen angesehen werden, sondern sind wesentliche Erscheinungen im Bilde des „Diabetes mellitus“.

Der Nachweis von Zucker im Harn bietet keine Schwierigkeiten, wenn derselbe in grösserer Menge im Urin enthalten ist. Die meisten der hierzu verwandten Methoden sind aus der Eigenschaft des Zuckers, in alkalischer Lösung reducirend zu wirken, hergeleitet. Die gewöhnlich in praxi verwertheten, hierauf bezüglichen Reactionen sind die Trommer'sche und Böttger'sche Probe. Bei der ersteren wird Natronlauge in ziemlich beliebiger Menge zum Harn zugesetzt (nach Salkowski $^1/_4$—$^1/_3$ des Harnvolumens[2]), dann eine Lösung von schwefelsaurem Kupferoxyd (1 : 10) tropfenweise zugefügt, bis der sich bildende Niederschlag nicht mehr gelöst wird, und hierauf zunächst die oberste Schicht erhitzt. Ein zu reichlicher Zusatz von Kupfer kann trotz unzweifelhafter Anwesenheit von Zucker im Urin die Reduction vollständig verhindern. Wird dagegen, wie oben angegeben, das Kupfersalz vorsichtig zugegeben, und die Harnprobe von oben her erhitzt, so färbt sich bei Anwesenheit von Zucker im Harn die oberste Partie der Flüssigkeit im Reagensglase durch Ausscheidung von Kupferoxydul gelbroth und sticht durch ihre Farbe von dem unteren Theil scharf ab, welcher sich dann rasch, auch ohne weiter erhitzt zu werden, ebenfalls gelbroth färbt. Ich wende diese Methode seit einer Reihe von Jahren an und bin mit der Brauchbarkeit derselben insofern ausserordentlich zufrieden, als ich zweifelhafte Fälle nur sehr selten zu

---

[1]) Ueber die Resorption der Albuminate im Dickdarm. Pflüger's Arch. IV. S. 570—662.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1879. No. 24.

Gesicht bekomme, trotzdem ich seit 6 Jahren die Gewohnheit habe, den Harn fast aller Patienten, mögen sie leiden, an was sie wollen, auf Eiweiss und Zucker zu untersuchen. Zuweilen freilich kommen Fälle vor, wo nach kurzem Stehen des so behandelten Urins massenhaft Kupferoxydul ausgeschieden wird und die Flüssigkeit zwar nicht gelbroth, aber stark gelb gefärbt erscheint. Diese Reaction rührt nicht von der Anwesenheit von Zucker, sondern von reducirender Substanz her, die in einzelnen Harnen offenbar sehr reichlich vorhanden ist; wenigstens giebt trotz starker Gelbfärbung die Gährungsprobe in solchen Fällen ein negatives Resultat. Meine Beobachtung, dass diese späten (nicht während des Erhitzens erfolgenden) Ausscheidungen von Kupferoxydul keineswegs Anwesenheit von Zucker im Harn bedeuten, stimmen ganz mit Salkowski's Angaben überein, wie ich andererseits ebenfalls nicht verhehlen will, dass zuweilen, aber nur in seltenen Fällen, auch die Kupferoxydulausscheidung bei Anwesenheit von Zucker langsam erfolgt, also erst nach dem Erhitzen zu Stande kommt. Im Allgemeinen aber ist die eben geschilderte Methode der Prüfung des Harns auf Zucker sehr zuverlässig und wird, was Leichtigkeit und Sicherheit der Ausführung in praxi betrifft, von keiner der anderen Methoden übertroffen.

In der Praxis weniger geübt und zum Theil weniger empfindlich sind die andern Zuckerproben. Dagegen ist es in einzelnen Fällen sehr wichtig, zur endgültigen Feststellung des Harnzuckergehaltes 2 Proben anzustellen, die in Bezug auf die Sicherheit der Entscheidung der Frage, ob der Harn Zucker enthält oder nicht, keinen Zweifel lassen: die Circumpolarisation und die Gährungsprobe. Die erstere ergiebt eine unzweifelhafte, leicht bestimmbare Rechtsdrehung der Flüssigkeit, sobald in derselben 0,3 pCt. und darüber Zucker vorhanden ist. Durch die zweitgenannte Methode, die Gährungsprobe, werden die beiden Hauptzersetzungsproducte des Zuckers bei der Gährung, Kohlensäure und Alcohol, in dem zu untersuchenden Harn zur Entwicklung gebracht. Bei Anwesenheit von Zucker sind dieselben nach eingeleiteter Gährung leicht nachzuweisen: Die Kohlensäure durch ihre Absorption in Kalilauge oder durch die Trübung von vorgelegtem Kalkwasser, der Alcohol durch die Berthelot'sche Reaction (Zusatz von Benzoylchlorür, das sich bei Gegenwart von Alcohol in den charakteristisch riechenden Benzoeäther verwandelt).

Die letztangeführte Veränderung, die Umwandlung in Kohlensäure und Alcohol, geht der Harnzucker auch bei der spontanen Zersetzung des diabetischen Harns ein. Bei längerem Stehen, besonders in der Wärme, trübt sich der Urin; die sich dabei entwickelnden Gährungspilze setzen durch ihr Ferment den Zucker in genannter Weise um, wobei neben Kohlensäure und Alcohol als Nebenproducte Glycerin, Bernsteinsäure und wohl auch andere, dem Aethylalcohol homologe Alcohole auftreten.

Ob und unter welchen Umständen im Urin diabetischer Kranken auch durch das Ferment der Milchsäuregährung eine Zerlegung des gewöhnlichen Harnzuckers in Milchsäure erfolgt, muss vorderhand dahingestellt bleiben.

Ueber die Pathogenese und Bedeutung der Meliturie.

Die Frage, unter welchen Bedingungen Zucker im Urin auftrete, hat, wie oben schon angedeutet wurde, Aerzte und Physiologen zu allen Zeiten beschäftigt. Namentlich erschien seit den berühmten Entdeckungen Claude Bernard's, welche Meliturie willkürlich durch die Piqûre zu erzeugen lehrten und das Verständniss der Beziehungen des Glycogens zur Zuckerbildung anbahnten, eine ganze Reihe zum Theil ausgezeichneter Untersuchungen über den in Rede stehenden Gegenstand. Das Bestreben derselben zielte, soweit sie von Klinikern unternommen wurden, speciell darauf hin, festzustellen, in welchem Verhältniss der Diabetes mellitus zu jenen physiologischen Thatsachen steht. Allein trotzdem kaum ein Gebiet in der Pathologie existirt, dem sich die experimentelle Forschung mehr zugewandt hätte, ist das Wesen dieser Krankheit doch bis jetzt unaufgeklärt geblieben. Denn um gleich mit der Hauptsache zu beginnen, eine einfache Uebertragung der experimentellen Erfahrungsthatsachen auf die menschliche Pathologie, speciell auf die Erklärung des Diabetes mellitus, ist, soweit sich die Forschungsresultate auf den Versuch am Thiere beziehen, bis jetzt um desswillen nicht gestattet, weil es auf keine Weise gelungen ist, beim Thiere (Monate-) dauernde Meliturie bezw. „Diabetes mellitus“ zu erzeugen.

Die am Thier gefundenen, auf die Meliturie bezüglichen Daten haben daher zunächst nur einen directen Werth für die Erklärung der beim Menschen ebenfalls beobachteten vorübergehenden Meliturie — der Glycosurie. Diese selbst ist aber im Vergleich zum wirklichen Diabetes eine höchst seltene, mit dem letzteren anscheinend nicht im Zusammenhang stehende Krankheitserscheinung, welche nach gewissen Vergiftungen, bei Respirationsstörungen, Intermittens etc. beobachtet wurde.

Ich selbst habe noch kürzlich in einem Falle von Perihepatitis Glycosurie gesehen, welche ohne Vermehrung der Urinmenge mit beträchtlicher Abscheidung von Zucker (durch Gährung nachweisbar) verlief, um schon nach wenigen Tagen der normalen Harnbeschaffenheit wieder Platz zu machen.

Bei dieser Sachlage halte ich es für angemessen, die physiologischen Ergebnisse in der Frage der Meliturie nur in kurzem Resumé zu geben, dagegen die speciell auf den Diabetes mellitus sich beziehenden klinischen Erfahrungsthatsachen, soweit sie geeignet sind, allgemeine Schlüsse über die Pathogenese der Krankheit zu gestatten, besonders zu berücksichtigen. Denn die letzteren sind es, an welche bei der Ergründung des Wesens des Diabetes angeknüpft werden muss. Was von physiologischer Seite an Thatsachen festgestellt ist, kommt in dieser Beziehung erst in zweiter Linie in Betracht, so wenig der hohe Werth des auf experimentellem Wege Gefundenen auch

für die Pathologie des Diabetes damit irgendwie in Frage gestellt werden soll.

Im Jahre 1856 wurde ziemlich gleichzeitig von Claude Bernard und Hensen in der Leber ein Stoff entdeckt, welcher in seiner Zusammensetzung dem Amylum gleichend, durch diastatische Fermente sehr leicht in Zucker sich umsetzt, das Glycogen. Dasselbe wird in der Leber gebildet und ist das Product der normal fungirenden Leberzellen; tiefgreifende Veränderungen der letzteren, wie sie z. B. durch Vergiftung mit Phosphor und Arsen eintreten, heben die Glycogenbildung auf. Der Gehalt der Leber an Glycogen wechselt ausserordentlich mit der jeweiligen Beschaffenheit der Nahrung; besonders reichlich ist derselbe nach Zufuhr von Amylum und Zucker, besonders arm an Glycogen ist die Leber nach Fütterung des betreffenden Thieres mit Fett und Eiweiss; ganz verschwindet das Glycogen aus der Leber bei Fütterung mit Gummi u. A. und ebenso bei längerem Hungern. Daraus folgt also, dass gewisse Nahrungsstoffe als specielle Glycogenbildner anzusehen sind, während andere die Glycogenie in der Leber aufheben, oder wenigstens auf ein Minimum reduciren. Zu den ersteren, den Glycogenbildnern κατ᾽ἐξοχήν gehört, ausser den schon genannten Amylaceen und den verschiedenen Zuckerarten (Trauben-, Rohr-, Milch- und Fruchtzucker), auch Inulin, Lichenin, Glycerin und in beschränkterem Grade auch der Leim, während die Albuminate nur geringe Glycogenmengen liefern, Inosit, Quercit, Mannit, Fettsäuren, Milchsäure dagegen ohne Einfluss auf die Glycogenbildung sind. Auch das Fett macht jedenfalls nur eine höchstbeschränkte Vermehrung des Glycogens.

Ausser in der Leber findet sich das Glycogen auch constant in den Muskeln; doch ist es hier in relativ geringerer Menge enthalten. Wie in der Leber fehlt es auch in den Muskeln nach längerem Hungern und nimmt während und unmittelbar nach der Verdauung beträchtlich zu. Die Nahrung ist für den Gehalt der Muskeln an Glycogen ebenso massgebend, wie für den der Leber an jenem Stoff; so wird er durch Fütterung mit Zucker in beträchtlichem Grade vermehrt. Indessen scheinen in dieser Beziehung Differenzen zwischen dem Auftreten von Leber- und Muskelglycogen zu bestehen, indem z. B. nach Leiminjectionen Glycogen in der Leber auftritt, in den Muskeln nicht (Luchsinger[1]). Wie Brücke und Weiss[2]) fanden, vermindert sich die Glycogenmenge im tetanisirten Muskel und darf angenommen werden, dass die Muskelthätigkeit mit einem Verbrauch an Glycogen einhergehe; nothwendig zur Bildung desselben im Muskel scheint ferner die arterielle Blutzufuhr zu sein.

Nachdem unwiderleglich festgestellt war, dass in der Leber und den Muskeln Glycogen sich vorfinde und durch diastatische Fermente ausserordentlich leicht in Zucker sich verwandle, ergab sich von selbst

---

1) Dissert. Zürich 1875. S. 29.

2) Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 64. 1871. Bd. 64, II. S. 288.

die Frage, ob in der Leber (und den Muskeln) ein solches Ferment vorhanden sei und die Umsetzung des Glycogens in Zucker während des Lebens sich vollziehe.

Von Pavy u. A. wurde die frisch untersuchte Leber zuckerfrei gefunden, von Andern kleine Mengen Zucker darin entdeckt. Wenn man bedenkt, wie mächtig der Glycogengehalt der Leber von der Zuckerzufuhr beeinflusst wird, speciell die durch Hungern glycogenfreie Leber durch Einverleibung von Zucker in wenigen Stunden wieder glycogenhaltig wird (Dock[1]), so wird man zu der Annahme gedrängt, dass der Zucker in der Leber in Glycogen verwandelt wird und die Leberzellen, wofür ja auch ihr mikroskopisches Verhalten während der Verdauung spricht, diese Umwandlung vollziehen. Dabei kann das so gebildete Glycogen in der Leber wieder in Zucker zurückverwandelt werden, da das normale Blut fermenthaltig ist und speciell die rothen Blutzellen nach Tiegel's[2]) Versuchen bei ihrem Zerfall, einem in der Leber doch höchstwahrscheinlich zu Stande kommenden Vorgange, ein saccharificirendes Ferment entwickeln. Findet sich nun trotzdem in der Leber post mortem kein oder nur wenig Zucker, so ist dies so zu erklären, dass intra vitam der aus dem Glycogen rückgebildete Zucker stets wieder abgeführt wird und es so zu einer Ansammlung von Zucker in der Leber nicht kommt. Diese assimilirende Thätigkeit der Leber einerseits und die zuckerbildende Function des Blutes in der Leber andererseits, muss offenbar normaler Weise in bestimmten Grenzen sich bewegen, so dass der Zuckergehalt des Blutes unter normalen Verhältnissen eine ziemlich constante Grösse hat. Damit im Einklang steht das Resultat der neuerdings angestellten Untersuchungen, wonach der Zuckergehalt des Blutes sowohl von dem Körpertheil, aus welchem jenes stammt, als auch von der Art der Fütterung ziemlich unabhängig ist. Dagegen ist der Zuckergehalt des Blutes im Diabetes stark erhöht. So fand Hoppe-Seyler[3]) bei einem Diabetiker einen Zuckergehalt von 0,9 pCt., Cantani[4]) einen solchen von 0,8 pCt., d. h. Zucker im Blut in einer Menge, welche den normalen Zuckergehalt des Blutes (nach Abeles[5]) ca. 0,05) jedenfalls um mehr als das Zehnfache übertrifft.

Es ist also beim Diabetes jene Constanz des Zuckergehalts des Blutes aufgehoben. Der Frage, wodurch dies wahrscheinlicherweise geschieht, kann erst näher getreten werden, wenn wir die Beziehungen des Nervensystems zur Bildung des künstlichen Diabetes in's Auge gefasst haben. Zweifellos ist, dass dieses sowohl die Glycogenbildung in der Leber, als auch die Zuckerausscheidung durch den Harn wesentlich beeinflusst. Das letztere ist

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 571. 1872.
[2]) Ibid. Bd. 6. S. 249. 1872.
[3]) Physiol. Chemie. S. 430.
[4]) Moleschott's Unters. zur Naturl. 1875. Bd. 11. S. 443. 445.
[5]) Medic. Jahrb. 1875. S. 269.

durch zahlreiche Versuche bewiesen. Voransteht in dieser Beziehung die hochwichtige Entdeckung Claude Bernards, dass bei der Verletzung einer bestimmten Stelle des IV. Ventrikels an der Spitze des Calamus nach kurzer Zeit (beim Warmblüter schon nach wenigen Stunden, beim Kaltblüter nach einem Tage) Zucker im Harn auftritt. Diese Thatsache ist seither tausendfach bestätigt und weiterhin dahin ergänzt worden, dass bei Erzeugung dieser Meliturie die Leber eine unleugbare wichtige Rolle spielt. Denn bei Thieren, deren Leber durch längeres Fasten glycogenfrei geworden ist (oder nach langsamer Vergiftung mit Arsen ihre Fähigkeit der Glycogenie verloren hat), bleibt die Meliturie nach dem Zuckerstich aus, ebenso wird bei andern Thieren nach der Piqûre in den Magen eingeführter Zucker rasch und reichlich in den Urin übergeführt, doch bleibt dabei noch einigermassen die Glycogenie der Leber erhalten (Luchsinger l. c.).

Ausser der Verletzung des IV. Ventrikels machen noch Läsionen an anderen Stellen des Centralnervensystems (des Sehhügels, Rückenmarks u. A.), sowie Durchschneidungen an verschiedenen Stellen des Sympathicusverlaufs Meliturie. Durch Analysirung der Wirkung jener Nervenverletzungen, namentlich durch die bekannten Untersuchungen von Cyon und Aladoff, hat sich mehr und mehr die Ueberzeugung befestigt, dass das Zustandekommen der Meliturie auf der Wirkung der vasomotorischen Nerven und speciell auf den Blutdruckverhältnissen in der Leber beruhe. In der That haben viele der Eingriffe, welche Meliturie erzeugen, Nichts unter einander gemein, als die durch die Operation geschaffene Blutdruckerniedrigung und Erweiterung bestimmter Arterienbezirke, deren Folge eine lokale Beschleunigung der Circulation ist. Auf dieselbe Basis ist die Wirkung verschiedener Gifte, speciell des Curare, zurückführbar. Ausser Curare wirken meliturisch: Amylnitrit, Morphium, Chloralhydrat, Milchsäure, Aether, Alkohol, continuirliche Durchspülung der Blutgefässe mit 1procent. NaCllösung u. A.

Nach alledem kann man die Entstehung der künstlichen Meliturie in einer den meisten dieser Eingriffe gemeinsamen Blutüberfüllung der Leber suchen und sich weiterhin vorstellen, dass die damit verbundene Beschleunigung des Blutlaufs die Abfuhr sowohl des in der Leber gebildeten, als auch namentlich des der Leber zugetragenen Zuckers begünstigt, ehe es zu ergiebiger Glycogenbildung kommt.

Zur Erklärung der beim Menschen auftretenden, dauernden, pathologischen Meliturie des „Diabetes mellitus“ ist übrigens, wie schon bemerkt, das bis jetzt Vorgebrachte nur in sehr beschränktem Maasse verwerthbar. Es wird sich daher um so mehr empfehlen, die über den menschlichen Diabetes festgestellten klinischen Thatsachen, welche allgemeine Schlüsse über das Wesen dieser Krankheit gestatten, speciell in's Auge zu fassen.

Gehen wir von den bei Sectionen von Diabetikern gefundenen anatomischen Veränderungen aus, so ist zunächst zu betonen,

dass keine einzige existirt, welche in den Diabetikerleichen durchgängig beobachtet worden wäre. Anatomische Veränderungen im Nervensystem, welches letztere bei der Erzeugung der künstlichen Meliturie eine so unverkennbare Rolle spielt, sind im Ganzen wenige gefunden worden. Doch darf nicht vergessen werden, dass nach dem, was wir über die experimentelle Erzeugung der Meliturie wissen, grob nachweisbare Veränderungen auch füglich nicht immer erwartet werden dürfen, und dass andererseits eine erschöpfende, namentlich mikroskopische Untersuchung des gesammten Nervensystems im einzelnen Falle bis jetzt wohl nie gemacht worden ist. Trotzdem sind in einer ganzen Reihe von Fällen pathologische Befunde am Nervensystem constatirt worden[1]: Geschwülste, Blutextravasate in der Nähe des IV. Ventrikels, Verdickungen an verschiedenen Theilen des sympathischen Nervensystems u. Ac. Jedenfalls kann das Fehlen von Veränderungen des Nervensystems in einzelnen Sectionen von Diabetikerleichen die Theorie des Diabetes, welche in jener Krankheit in letzter Instanz ein Nervenleiden sieht, nicht erschüttern. Als theoretisch viel weniger wichtig sind die Veränderungen anzusehen, welche in der Leber, im Darm und anderen Organen nachgewiesen worden sind. Sie alle können als secundäre Veränderungen gedeutet werden, so die Vergrösserung und der Blutreichthum der Leber, so die Pancreasatrophie, die Schleimhautveränderungen im Magen und Darm. Ich glaube, man hat neuerdings in dem gewiss an sich berechtigten Bestreben, den Diabetesprocess nach allen Richtungen hin zu erklären, viel zu wenig betont, wie verschwindend selten bei unzweifelhaften Magen- und Darmleiden und speciell Leberkrankheiten Diabetes beobachtet wird. Angesichts dieser Thatsachen ist von selbst in der Deutung jener Befunde als Ursache des Diabetes äusserste Vorsicht geboten. Dasselbe gilt in noch höherem Grade von den Veränderungen in den Nieren, den Lungen etc.

Die chemische Untersuchung der verschiedenen Organe und Secrete von Diabetikerleichen ergab fast durchgehends Zuckergehalt derselben, so die der Leber, Milz, Muskeln, Nieren etc. Da diese Organe aber während des Lebens zum Theil sicher Glycogen enthalten, so ist der Zuckergehalt derselben nach dem Tode vielleicht als Product der postmortalen Umwandlung von Glycogen in Zucker zu deuten; auch ist bei dem anerkannten abnorm grossen Zuckergehalt des Diabetikerblutes (s. o.) der grössere Zuckergehalt der einzelnen Organe von nur geringer Bedeutung. Ungleich wichtiger ist die Frage, ob die normaler Weise Glycogen haltenden Organe, die Leber und die Muskeln, auch im Diabetes diesen Stoff enthalten. Nachdem schon vor längerer Zeit Grohe kleine Mengen von Glycogen in der Leber von Diabetischen nachgewiesen hatte, andere dagegen nie Glycogen, vielmehr immer nur Zucker hatten finden können, gelang es Fre-

[1] s. specieller Theil, Nervenkrankheiten.

richs[1]) und Külz[2]), Glycogen in grosser Menge in der Leber nachzuweisen in einem Falle, wo die schwerste Form von Zuckerharnruhr während des Lebens bis zum Tode bestanden hatte. Mit diesem bedeutungsvollen Funde ist der sichere Beweis erbracht, dass die Leber des Diabetikers das Vermögen, Glycogen zu bilden, nicht einbüsst und dass die Theorie, welche im Wesen des Diabetes das Unvermögen der Leber, Glycogen aus Zucker zu bilden, erblickt, mit den klinischen Thatsachen im Widerspruche steht[3]).

Nach dem, was wir über den Glycogengehalt anderer Organe der Diabetikerleiche wissen, ist mit Wahrscheinlichkeit vorauszusetzen, dass auch die Muskeln in der genannten Krankheit Glycogen enthalten.

In ätiologischer Beziehung ist von allgemeiner Bedeutung, dass das Vorkommen von Diabetes mit gewissen Krankheiten des Nervensystems spec. Geisteskrankheiten und Epilepsie, sowie mit starken psychischen Einwirkungen in einem bestimmten Zusammenhang steht und dass Diabetes in nicht wenigen Fällen im Anschluss an ein Trauma, besonders des Nervensystems auftritt[4]). Daneben giebt eine Alteration oder eine gewisse anomale Richtung des Stoffwechsels unverkennbar Anlass zum Ausbruch der Krankheit. So ist bei fetten Leuten Diabetes entschieden häufiger, als bei mageren, ebenso bei einer Bevölkerung, deren Hauptnahrung aus Zucker und Amylaceen besteht. Wie der Stoffwechsel bei der Entstehung der Krankheit eine gewisse, allerdings noch sehr wenig festgestellte Rolle spielt, so ist eine Beeinflussung desselben durch jene Krankheit, nachdem sie einmal zum Ausbruch gekommen, über jeden Zweifel erhaben. Die Alteration des Stoffwechsels bildet den Punkt im Krankheitsbild, welcher ohne Weiteres, selbst dem Laien, in's Auge fällt und dessen näheres Studium am ehesten geeignet scheint, Aufschlüsse über das Wesen des menschlichen Diabetes mellitus zu bringen.

In dieser Beziehung ist von allen nicht mit der nöthigen Sorgfalt angestellten Untersuchungen von vornherein abzusehen. Nur die Fälle, bei welchen auf die Grösse und Art der Nahrungszufuhr genau Rücksicht genommen ist, oder bei welchen gesunde, gleich ernährte und unter gleichen äusseren Verhältnissen, wie die Diabetiker, lebende Individuen als Controlpersonen zu der Bestimmung des Stoffwechsels mit verwandt wurden, können Anspruch darauf machen, Einsicht in den Stoffwechsel beim Diabetes zu gewähren. Solche Versuche, die von Reich, Huppert, speciell auch von Gäthgens, ferner von

---

[1]) Charité-Annalen. Bd. 2. S. 159. 1877.

[2]) Pflüger's Arch. 1876. Bd. 13. S. 267. Der Glycogengehalt der Leber betrug 10—15 Grm.

[3]) Uebrigens hebt auch der Zuckerstich, wie Luchsinger fand, die Glycogenie der Leber nicht ganz auf. s. o.

[4]) S. specieller Theil, Krankheiten des Nervensystems.

Külz, von Frerichs und seinen Schülern ausgeführt wurden, ergaben, dass jedenfalls in den schweren Formen des Diabetes der Kranke viel mehr Harnstoff ausscheidet, als der gleich ernährte Gesunde, mehr als dem Stickstoffgehalt der Nahrung entspricht, sodass in solchen Fällen ein Theil des Harnstoffs aus der stickstoffhaltigen Leibessubstanz des Diabetikers stammen muss. Es darf demnach als sicher angenommen werden, dass im Diabetes ein gesteigerter Zerfall des Körpereiweisses stattfindet. Ausserdem ist durch die neueren Untersuchungen der Beweis erbracht, dass aus den Albuminaten Glycogen gebildet werden kann. Da nun der Diabetische bei ausschliesslicher Fleisch- und Fettkost mehr Zucker im Harn liefert, als dem Kohlenstoffgehalte des Leims, Zuckers und Glycerins in seiner Nahrung entspricht, so ist mit höchster Wahrscheinlichkeit der Schluss zu ziehen, dass aus dem Eiweiss neben dem Harnstoff auch Zucker gebildet wird, zumal mit der Grösse der animalischen Nahrungsaufnahme auch die Zuckerausscheidung steigt.

Die Harnstoffausfuhr ist gewöhnlich beim Diabetiker vermehrt, gleichviel, ob die Nahrung eine rein stickstoffhaltige oder gemischte war. Dagegen scheint nach den Untersuchungen von Voit und Pettenkofer[1]) eine eiweissfreie Kost den Harnstoffgehalt ganz auffallend stark herabzudrücken, nicht nur auf die Grenze, welche er beim Hunger erreicht, sondern beträchtlich unter dieselbe. Der Vermehrung der Harnstoffausscheidung entspricht auch eine gesteigerte Phosphorsäureausfuhr, die nur adäquat der grösseren Harnstoffabscheidung im Ganzen vermehrt erscheint, im Einzelnen aber zu letzterer ziemlich dasselbe relative Verhältniss einhält, wie beim Gesunden. Ebenso scheint es sich mit den anderen Aschenbestandtheilen zu verhalten.

Wie die einzelnen Bestandtheile des Harns eine Steigerung der Ausscheidung erfahren, so ist auch die Secretion des Urinwassers gesteigert, was ja wohl das am meisten in die Augen fallende Symptom des Diabetes überhaupt bildet; zum grössten Theil ist diese Erscheinung dadurch erklärlich, dass der Diabetiker ganz abnorm viel Flüssigkeit in seiner Nahrung zuführt, indessen giebt es auch Beispiele, wo die mit dem Harn abgeschiedene Wassermenge die Menge der mit der Nahrung zugeführten Flüssigkeit übersteigt. Es ist wahrscheinlich, dass in solchen Fällen die Erhöhung der Wasserausfuhr durch die Nieren zum Theil mit dem Wasser bestritten wird, welches durch den mit dem Körpergewichtsverluste einhergehenden Gewebszerfall eventuell frei wird. Dem entsprechend ist es verständlich, dass vom Diabetiker weniger Wasser im Dampfzustand abgegeben wird, als vom Gesunden, was in der Trockenheit der Haut seinen sichtbaren Ausdruck findet. Ebenso ist von Voit und Pettenkofer der Nachweis geliefert worden, dass weniger Kohlensäure ausgeschieden und weniger Sauerstoff aufgenommen wurde, als von der gesunden Vergleichsperson.

[1]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 3. S. 380. 391. VII.

Doch vermag der Diabetiker bei sehr reichlicher Nahrungsaufnahme nach Voit[1]) soviel Sauerstoff aufzunehmen, als ein normaler Mensch, und könnte demgemäss die zu der Zuckerverbrennung nöthige O menge leicht zuführen, wenn der Zucker im Körper des Diabetikers überhaupt der weiteren Zersetzung fähig wäre.

Die bisher angeführten Aenderungen im Stoffwechsel des Diabetikers scheinen lediglich für die schweren Fälle von Diabetes mellitus Geltung zu haben, während in den milden Fällen, bei welchen die strenge Einhaltung einer kohlehydratfreien Diät den Zucker aus dem Harn ganz verschwinden macht, die zugeführte abnorm grosse Menge von Eiweiss vollauf hinreicht zur Deckung des etwaigen Plus von ausgeschiedenem Harnstoff. Man hat desswegen diese beiden Grade von Diabetes, die milden und die schweren, diejenigen, wo Enthaltung von Kohlehydraten die Zuckerausfuhr sistirt und andererseits diejenigen, bei welchen trotzdem (wahrscheinlich wie oben ausgeführt, aus dem Eiweiss selbst) Zucker gebildet wird, um als solcher den Körper durch den Urin zu verlassen, als zwei principiell verschiedene Formen des Diabetes aufgefasst. Gewiss mit Unrecht! Denn die beiden Formen gehen unmerklich in einander über und zwar geht die milde, wenn sie überhaupt vorhanden war (in acut verlaufenden schweren Fällen scheint sie ganz zu fehlen), ausnahmslos der schweren voran; ausserdem existiren specifische, nicht bloss dem Grade nach unterschiedene Differenzen in den beiden Krankheitsbildern in Wirklichkeit nicht.

Werfen wir einen Rückblick auf das bisher Angeführte, soweit es für die Erklärung des Wesens des menschlichen Diabetes verwerthet werden kann, so heben sich daraus zwei Punkte mit besonderer Schärfe hervor: einerseits der Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung und Unterhaltung des diabetischen Processes, andererseits die beträchtliche Alteration des Stoffwechsels. Die Mitwirkung des Nervensystems bei der Erzeugung des Diabetes spielt, wie wir gesehen haben, in der Meliturie der Thiere die Hauptrolle und kann auch für die Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus unmöglich bei Seite gelassen werden, da die Aetiologie der Krankheit, wie die Obductionen von Diabetikern in einzelnen Fällen unwiderlegliche Beweise dafür geliefert haben, dass pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen im Nervensystem mit der Entstehung des Diabetes in directem Zusammenhang standen. Wir dürfen vielmehr, wie ich glaube, annehmen, dass mindestens in diesen Fällen, ähnlich wie im Experiment, Veränderungen in der vasomotorischen Innervation und den Blutdruckverhältnissen, speciell in der Blutüberfüllung der Leber, das vermittelnde Moment für das Bestehen der Meliturie abgeben. Dafür spricht auch der Umstand, dass relativ häufig Vergrösserung und stärkerer Blutreichthum, namentlich auch eine hellrothe Färbung der Leber bei der Section von Diabetikern

[1]) Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. 6. S. 228. Stoffwechsel.

gefunden wurde. Es wird also wohl weiter angenommen werden dürfen, dass auch im menschlichen Diabetes die Abfuhr des Zuckers aus der Leber beschleunigt und nebenbei die Glycogenie jenes Organs herabgesetzt ist. Der wenn auch reducirte Grad der letzteren könnte wenigstens ausreichen, den aus der animalischen Kost stammenden Zucker zu assimiliren; in den schweren Fällen von Diabetes wäre die zerrüttete Leberfunction auch in dieser Beziehung ohnmächtig.

Durch die stärkere Ausfuhr von Zucker ist der Diabetiker gezwungen, mehr Eiweiss und Fett zuzuführen und ein Theil der stärkeren Eiweisszersetzung und Harnstoffausfuhr erklärt sich einfach aus diesem Umstande. Aber zweifelsohne nur ein Theil; denn die andauernden, oft geradezu enormen [1]) Harnstoffausscheidungen und der Umstand, dass, soweit Untersuchungen vorliegen, der Diabetiker im Hunger mehr Fleisch von seinem Körper einbüsst, als der gleich schwere Gesunde, deuten darauf hin, dass daneben eine tiefgreifende Alteration der Zersetzungsvorgänge in den Geweben beim Diabetes Platz greift. Die bei jenem übermässigen Zerfall von Eiweiss sich ergebenden stickstofflosen Spaltungsproducte speisen jedenfalls zum Theil den Zuckerüberschuss im Blut, der beim Diabetes erwiesenermassen vorhanden ist. Eine weitere Quelle des Zuckerreichthums des Blutes könnte in einer mangelhaften Umsetzung des Zuckers im Muskel liegen, indem in diesen, ähnlich wie in der Leber, die Glycogenie mangelhaft geworden, beziehungsweise aufgehoben wäre. Dafür sprächen die Untersuchungsresultate Luchsingers (l. c.), welcher nach Ausführung der Piqûre und Einführung von Traubenzucker zwar noch mässige Mengen von Glycogen in der Leber, aber keine Spur davon in den Muskeln fand [2]).

Auf eine weitere Quelle des Zuckerüberschusses im Blute hat neuerdings Senator (l. c.) die Aufmerksamkeit gelenkt. Er erörtert die Frage, ob nicht durch mangelhafte Umwandlung des mit der Nahrung eingeführten Zuckers in Milchsäure, oder dadurch, dass die Bedingungen für die Zuckerresorption excessiv günstige sind, mehr Zucker als gewöhnlich in den Kreislauf aufgenommen werden und im Harn zur Ausscheidung kommen könnte. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die von Senator für die Richtigkeit dieser Annahme vorgebrachten Gründe zu Gunsten derselben schwer in die Wagschale fallen, und wird sie als Hülfsursache für die Unterhaltung der Meliturie auf alle Fälle gelten können. Doch kann ich mir andererseits

---

[1]) 150 Grm. und darüber im Tag.

[2]) Die sicher bewiesene Abnahme von Zucker im Harn einzelner Diabetiker nach Muskelbewegungen, wie sie von Bouchardat, Külz (Beiträge, Marburg 1874. S. 179) und Zimmer (die Muskeln eine Quelle etc. Monogr. Karlsbad 1880) constatirt wurde, beweist natürlich Nichts für das Erhaltensein der Muskelglycogenie in solchen Fällen. Vielmehr geht aus diesen Beobachtungen nur soviel hervor, dass bei den Muskelcontractionen dieser Kranken Zucker verbraucht und aus der Masse des letzteren im Blute bezogen wurde.

nicht verhehlen, dass diese Veränderung der Resorptions- und Zersetzungsvorgänge im Intestinalkanal doch bei Erkrankungen desselben da und dort hervortreten müsste, während ich doch trotz reicher Erfahrung in Magen- und Darmkrankheiten keinen einzigen Fall beobachtet habe, in welchem die Digestionskrankheit mit Zuckerabscheidung verbunden gewesen, oder in einen Diabetes mellitus übergegangen wäre.

Schon oben ist betont, dass von der Vorstellung einer tiefgreifenden Veränderung der Zersetzungsvorgänge in den Geweben beim Diabetes nicht Umgang genommen werden kann. Dieses Moment ist es denn auch, welches zur Erklärung des Umstandes, dass der Diabetiker seinen Zuckervorrath ungenügend verwendet, herangezogen werden muss. Denn wenn auch, wie wir gesehen haben, die Muskeln in jener Krankheit unter Umständen Zucker verbrauchen können, so bleibt doch die Verwerthung desselben im Körper eine ungenügende, namentlich wenn wir die Kranken berücksichtigen, welche bloss von Fleischdiät leben und doch nicht einmal den dabei gebildeten Zucker zu verwerthen im Stande sind, sondern im Harn ausscheiden. Bedenken wir weiter, dass im Stoffwechsel der Zucker nach Voit's Untersuchungen nächst dem Eiweiss am leichtesten durch die Zellen angegriffen wird, so wird das Verhalten des Diabetikerkörpers in dieser Beziehung um so schwerer verständlich und sehe ich in diesem Dilemma keine andere Möglichkeit, als mit Voit anzunehmen, dass im Diabetes die Zellenthätigkeit zwar nicht im Allgemeinen ihre Fähigkeit der Stoffzerlegung verloren hat, aber speciell für die Zuckerzersetzung insufficient geworden ist.

Eine einfache, nach allen Seiten hin befriedigende Theorie für das Wesen des Diabetes aufzustellen, ist demnach vor der Hand nicht möglich; doch scheint mir wenigstens im Voranstehenden der Weg angedeutet zu sein, auf welchem die Aussicht besteht, durch weitere Untersuchungen zur Erklärung des räthselhaften Vorgangs zu gelangen.

Anhangsweise soll noch der **Inositurie** gedacht werden, welche in einzelnen Fällen von Diabetes zugleich mit der Melliturie bestand oder an die Stelle derselben trat, indem der Traubenzucker aus dem Urin schliesslich ganz verschwand, um einer beträchtlichen Ausscheidung von Inosit Platz zu machen. Der Inosit ist eine mit dem Traubenzucker isomere Substanz und wurde zuerst von Scherer aus dem Muskelfleisch (Muskelzucker)[1]) gewonnen, später wurde derselbe auch in anderen Körperorganen, Leber, Milz, Nieren etc. nachgewiesen. In reichlicher Menge findet sich derselbe in den verschiedenen vegetabilischen Stoffen, vor allem in den grünen Bohnen, Spargeln und im Wein. Mit Hefe versetzt giebt er keine alcoholische Gährung und reducirt Kupferoxyd beim Erhitzen und bei Gegenwart von Kali nicht,

---

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 73. S. 322. 1850.

ist auch optisch unwirksam. Mit faulenden Eiweissstoffen zerfällt der Inosit in Milch- und Buttersäure.

In beträchtlicherer Menge ist der Inosit im Harn bis jetzt nur nachgewiesen in Fällen von Morbus Brightii (Cloëtta)[1], Diabetes mellitus (Vohl)[2] und bei Diabetes insipidus (Mosler)[3]. Diese Funde sind in der letzten Zeit mehrfach bestätigt worden und ist das Verhalten der Inositurie zu den beiden letztgenannten Krankheiten Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Zunächst ist durch die verschiedensten Autoren nachgewiesen worden, dass die Inositurie weder beim Diabetes mellitus, noch beim Diabetes insipidus eine irgendwie constante Erscheinung ist.

Nach den positiven Resultaten, welche F. Strauss[4]) bei seinen Untersuchungen über das Auftreten des Inosits im Harn bei Gesunden nach Zufuhr grosser Wassermengen erhielt, war es in hohem Grade wahrscheinlich geworden, dass der Inosit durch die grössere Wasserzufuhr überhaupt aus den Geweben, wo er wie oben bemerkt, normaler Weise vorkommt, herausgespült und im Urin ausgeschieden wird, ehe er sich im Körper weiter zersetzt. Diese Versuche sind von Külz[5]) mit demselben positiven Erfolg wiederholt worden und wurde bei genügender Wasserzufuhr auf diesem Wege 1 Grm. und darüber Inosit zur Ausscheidung gebracht. Trotzdem ist diese einfache Erklärung des Vorkommens von Inosit im Harn für den Diabetes insipidus nicht zu verwerthen, da der Inosit, wie oben bemerkt, in solchen Fällen auch fehlen kann, ja Külz bei einem Kranken selbst in 20 Liter Urin keinen Inosit nachzuweisen vermochte. Nachdem Gallois und Cl. Bernard gefunden hatten, dass bei der Piqûre zuweilen statt des Traubenzuckers bezw. vor dem Auftreten desselben Inosit im Urin erscheint, lag es nahe, auch die beim Diabetes insipidus constatirte Inositurie mit den Veränderungen des Centralnervensystems in Zusammenhang zu bringen, und in der That fand Schultzen[6]) Inosit bei zwei Patienten mit Tumoren in der Nähe des vierten Ventrikels. Indessen bestand, wie es scheint, in diesen Fällen keine Polyurie, wohl aber in einem Falle von Ebstein[7]), wo eine Affection der Medulla oblongata angenommen werden musste, und Inositurie neben dem Diabetes beobachtet wurde. Ein Fall von Pribram[8]) dagegen mit Caries des Clivus und Encephalitis im vierten Ventrikel lehrt, dass trotz dieser Affection der Piqûrestelle und bedeutender Polyurie Zucker und Inosit fehlen kann.

So wenig es also bis jetzt gelungen ist, die Beziehung der Inositurie zum Diabetes insipidus klar zu legen, so wenig ist auch auf der anderen Seite ihr Ver-

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 99. S. 289.

[2]) Arch. f. physiol. Heilk. 1858. S. 410.

[3]) Virchow's Arch. Bd. 43. S. 229.

[4]) Die einfache Harnruhr. Tübingen 1870. S. 26.

[5]) Verhandl. d. Marburg. naturw. Ver. 1875. — Centralbl. f. d. med. Wiss 1875. S. 932.

[6]) Du-Bois Reichert's Arch. 1863. S. 29.

[7]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 11. S. 349.

[8]) Prager Vierteljahrsschr. 1871. Bd. 112. S. 28.

hältniss zum Diabetes mellitus festgestellt. Nachdem Vohl in seinem berühmt gewordenen Falle den Traubenzucker allmählich verschwinden und statt dessen eine beträchtliche Inositausscheidung (18—20 Grm. pro Tag) dafür eintreten gesehen hatte, machte Gallois eine ähnliche Beobachtung, dass nämlich bei einem Kranken, der früher an Diabetes mellitus gelitten hatte, später Inositurie sich einstellte. Indessen sind diese Befunde vereinzelt geblieben; zwar hat man mehrfach Inosit neben Traubenzucker im Harn des Diabetikers gefunden (Neukomm[1]), Gallois u. A.), doch unterschieden sich diese Fälle in ihrem Verlauf nicht von den anderen und ist jedenfalls das Vorkommen von Inosit im traubenzuckerhaltigen Urin des Diabetikers eine keineswegs häufige Erscheinung. Külz[2]) hat die Fähigkeit des Diabetikers, Inosit im Körper zu zersetzen, mit derjenigen des gesunden Menschen verglichen und dabei gefunden, dass nach Zufuhr von 50 Grm. Inosit beim Gesunden kaum 0,5 Grm. der Substanz und ungefähr ebenso viel von Kranken mit leichtem und schwerem Diabetes unter denselben Verhältnissen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei einem seiner Diabeteskranken war trotz gleichzeitig bestehender Inositurie eine Zunahme der Inositausscheidung nach dem reichlichen Genuss von grünen Bohnen (s. o.) nicht zu constatiren, ebensowenig konnte eine Vermehrung der Zuckerausscheidung nach reichlichstem Genuss von Inosit nachgewiesen werden, ja selbst in einem Falle, wo bei Ausschluss von Kohlehydraten zuckerfreier Urin entleert wurde, enthielt derselbe auch nach der Inositzufuhr keinen Zucker. Auch auf den Glykogengehalt der Leber ist die Inositzufuhr ohne Einfluss, wie Külz's Untersuchungen an Kaninchen, deren Leber durch 6 tägiges Hungern glykogenfrei gemacht worden war, zur Evidenz bewiesen haben.

So werthvoll diese letztgenannten Untersuchungen für die Pathologie und speciell die Therapie des Diabetes mellitus geworden sind, so geht doch aus den oben angeführten Thatsachen hervor, dass ein näheres Verhältniss der Inositurie zum Diabetes mellitus bis jetzt nicht nachgewiesen werden kann.

Schon seit langer Zeit ist in einzelnen Fällen von Diabetes ein weinartiger Geruch des Harns aufgefallen. Als Ursache desselben hat die neuere Analyse des Harns die Anwesenheit von Alkohol und **Aceton** ergeben. Das letztere wurde zuerst in einem schweren Fall von Diabetes mellitus von Petters[3]) sowohl in der Exspirationsluft und im Blut als auch im Harn des betreffenden Kranken aufgefunden. Später hat Kaulich[4]) im Harn von verschiedenen anderen Kranken, Variola, Typhus, Pneumonie etc. einen Acetongeruch wahrgenommen. Für den Diabetes ist die Anwesenheit von Aceton im Harn in der Folgezeit vielfach bestätigt (Cantani[5]), Kaulich, Rupstein[6]), Fleischer u. A.), namentlich hat Gerhardt[7]) dadurch, dass er in einem Falle von Diabetes Aceton nachwies und zugleich auf eine charakteristische Reaction dieses Harns, mit Eisenchlorid eine

---

[1]) Inaug.-Dissert. Zürich 1859. S. 40.

[2]) Marburg. Sitzungsber. 1876. No. 4.

[3]) Prag. Vierteljahrsschr. 1857. Bd. 55. S. 81.

[4]) Ibid. 1860. Bd. 67. S. 58.

[5]) Diabetes. 1878.

[6]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. S. 865.

[7]) Wien. med. Presse 1865. No. 28.

tiefrothbraune Färbung anzunehmen, aufmerksam machte, der Erforschung der Herkunft des Acetons im diabetischen Harn eine specielle Richtung gegeben. Da nämlich die genannte Reaction der Aethyldiacetsäure zukommt und diese selbst sich leicht in Aceton, Alcohol und Kohlensäure zersetzt, so lag es nahe, den Acetongehalt des Harns von der Anwesenheit und Zersetzung dieser Säure abhängig zu machen. Auch gelang es Rupstein durch Zusatz von Essigsäure und Schütteln mit Aether im Aetherrückstand dieselbe Eisenchloridreaction zu erzielen. Indessen fehlt die Reaction zuweilen im Harn von Diabetikern, trotzdem derselbe Aceton enthält. Andererseits fällt die Reaction nach meiner Erfahrung im diabetischen Harn sehr häufig positiv aus, in 14 Fällen (Klinik und Privatpraxis) war sie[1]) nicht weniger als achtmal nachzuweisen; und doch zeigten diese Fälle keinen Acetongeruch, die Reaction verschwand beim Kochen und Zusatz von Säuren, ohne dass dabei (im Gegensatz zu Rupstein's Fall) Acetongeruch auftrat (Fleischer). Niemals dagegen war in dem Aetherrückstand die Reaction nachzuweisen, während ein Controlversuch mit Zusatz von reiner Diacetsäure zum normalen Harn sowohl in dem ausgeschüttelten Aetherrückstand, als im Destillat die Eisenchloridreaction deutlich zeigte und mit essigsaurem Kupfer und Kali Krystalle von diacetsaurem Kupfer ausscheiden liess. Auch bei Zusatz von Hefe verhielt sich in den Untersuchungen Fleischer's der diacetsäurehaltige und andrerseits der diabetische Harn verschieden, indem nach 24 Stunden in ersterem die Eisenchloridreaction verschwunden war, in letzterem nicht. Durch diese Resultate Fleischer's dürfte der sichere Beweis geliefert sein, dass jene Eisenchloridreaction des Harns wenigstens in weitaus der Mehrzahl der Fälle nicht durch Aethyldiacetsäure bedingt wird, sondern der Anwesenheit eines andern, bis jetzt nicht bekannten Stoffs ihre Entstehung verdankt.

Wir müssen daher, so bestechend auch die obenangeführte Ableitung des Acetons im diabetischen Harn von der Aethyldiacetsäure auf den ersten Blick ist, das Auftreten des Acetons wenigstens für die weitaus grösste Mehrzahl der Fälle von Diabetes aus einer andern Quelle herleiten und dürfte hier selbstverständlich in erster Linie an den Harnzucker zu denken sein, welcher vielleicht durch eine besondere Form von Gährung neben Alcohol auch Aceton lieferte.

IV. Cholurie.

Dass der Harn unter Umständen Gallenbestandtheile enthält, ist längst bekannt. Die safrangelbe Färbung des Urins und namentlich seines Schaumes in Fällen von Icterus ist so unverkennbar, dass es verwunderlich wäre, wenn diese Farbe nicht von jeher mit der Gallenausscheidung in genetischen Zusammenhang gebracht worden wäre. Schon Hippocrates[2]) heisst den Urin der Icterischen gallig, χολώδης, und ebenso nach ihm die Aerzte der verschiedenen Jahrhunderte. Aber noch im Anfang unseres Jahrhunderts war man über eine einfache Beschreibung des Icterusurins nach seiner Farbe nicht hinausgekommen. So sagt Joh. Christian Stark in seiner Pathologie (II. S. 616. 1800) bei der Beschreibung der Symptome der Gelbsucht nur: „der Urin wird gelb und färbt die Wäsche, wie ein eingetauchtes

[1]) Vgl. Fleischer, Deutsche med. Woch. 1879. No. 18.

[2]) Hippocrates de morbis. Lib. II. Sect. V. Edit. Foesi. S. 472. 39.

Stück Leinwand in Safranlösung," „so vermehrt sich das hellgelbe und dunkelgelbe und endlich verändert sich dieses in schwarzgelb." Der Nachweis, dass die auffallend gelbe Farbe des Urins im Icterus wirklich von dem Uebertritt des Farbstoffs der Galle in den Harn herrühre, konnte natürlich erst in einer Zeit geführt werden, als man anfing, klinische Fragen auf chemischem und experimentellem Wege zu lösen. Die chemischen Anhaltspunkte lieferten im Anfang dieses Jahrhunderts Vauquelin[1]) und Fourcroy, Nysten, Orfila[2]) u. A., den experimentellen Beweis Fr. Tiedemann und L. Gmelin[3]), welche nach Unterbindung des Ductus choledochus beim Hund 2 Tage darauf Gallenfarbstoff im Urin fanden, kenntlich durch die Grünfärbung bei Zusatz von Salpetersäure. Seit der denkwürdigen Entdeckung der Gallensäuren durch A. Strecker trat die Kenntniss der Gallenstoffe in ein neues Stadium und beschäftigte in der Folge die Frage, ob mit dem Gallenfarbstoff auch die Gallensäuren in den Harn übertreten oder nicht, lange Zeit Kliniker und Physiologen, bis dieselbe vor zwei Jahrzehnten durch Hoppe-Seyler endgültig in positivem Sinne entschieden wurde.

Practisch wichtig für die Auffindung des Gehaltes des Urins an Gallenbestandtheilen sind 2 Reactionen geworden, die Gmelin'sche auf Gallenfarbstoff, die Pettenkofer'sche auf Gallensäuren, und ist mit der ersteren ein Mittel gegeben, welches auch dem in der chemischen Untersuchung ungeübten Arzte gestattet, den Uebertritt von Galle in den Harn leicht und sicher nachzuweisen.

Entsprechend der Zusammensetzung der Galle aus verschiedenen specifischen Bestandtheilen haben wir zunächst die Frage zu erörtern, ob die einzelnen, die Galle zusammensetzenden Stoffe in den Harn übergehen und weiterhin die Bedingungen klar zu legen, welche den Uebergang jener Stoffe in den Urin veranlassen.

Die 3 Hauptbestandtheile der Galle sind bekanntlich die Natronsalze der zwei Gallensäuren (der Glycocholsäure und Taurocholsäure), das Cholesterin und die Gallenfarbstoffe. Daneben finden sich in der Galle die Zersetzungsproducte des Lecithins, Glycerinphosphorsäure und Cholin, Fette, Seifen und diastatisches Ferment.

Von diesen Bestandtheilen sind weitaus die wichtigsten in Bezug auf die Möglichkeit ihres Uebertritts in den Urin die Gallenfarbstoffe.

Ihre Anwesenheit äussert sich im Harn schon durch die abnorme Färbung solcher Urine. Sie wechselt von gelbbraun bis grün; besonders charakteristisch ist die Farbe des Schaums beim Schütteln des Harns, indem derselbe beim normalen Urin ungefärbt, bei Gallenfarbstoffhaltigem gelb oder grünlich schillernd erscheint. Ein in solchen Urin eingetauchter Streifen weissen Papiers färbt sich gelb und ebenso beim Filtriren des Urins das Filter; mit letzterem lassen sich Proben auf Gallenfarbstoff anstellen, indem derselbe im Filter zurückgehalten, sehr intensiv die für ihn charakteristischen Reactionen mit Salpeter-

---

[1]) s. Burdach, Physiol. Bd. 5. S. 470.

[2]) Schweigger's Archiv. Bd. 6. S. 325. 1812.

[3]) Die Verdauung nach Versuchen. II. S. 5. 1827.

säure zeigt[1]). Auch mit Chloroform lässt sich aus dem Filter der Gallenfarbstoff extrahiren und zu weiteren Reactionen verwerthen. Für gewöhnlich ist diese Concentrirung des Farbstoffs auf dem Filter nicht nöthig; man erhält vielmehr schon bei Prüfung weniger Cubikcentimeter des gallenfarbstoffhaltigen Urins im Reagenzglase unzweifelhaft in die Augen fallende Gallenfarbstoffreactionen. Die bekannteste, am häufigsten geübte Reaction ist die Gmelin'sche, welche in der Weise angestellt wird, dass man Salpetersäure, welche Spuren von Untersalpetersäure enthält (am einfachsten herzustellen durch Erhitzen mit Zucker oder mit einem kleinen Holzspahn), in ein Reagensglas bringt und an der Wand desselben vorsichtig aus einer Pipette den zu prüfenden Urin zufliessen lässt, so dass die beiden Flüssigkeiten unvermischt übereinander stehen bleiben. Nach einigen Minuten entstehen, im Falle Gallenfarbstoff im Urin enthalten ist, an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten farbige Ringe — zu oberst ein grüner Ring, an welchen nach unten hin ein blauer, violetter, rother und zu unterst ein gelber Ring sich anschliesst. Das Violettroth und vor allem das Grün sind in diesem Farbenspiel die für den Nachweis des Gallenfarbstoffs prägnantesten Farbennuancen, weil sie für den Gallenfarbstoff speciell charakteristisch sind, während die anderen Farbenringe durch Salpetersäure eventuell auch in nicht Gallenfarbstoff enthaltendem Urin erzeugt werden können.

Seitdem Städeler die Gallenfarbstoffe näher analysirt und Bilirubin, Biliverdin, Biliprasin und Bilifuscin zu unterscheiden gelehrt hat, wurden auch im Harn diese Farbstoffe gesucht und gefunden. Doch hat bis jetzt diese Trennung der einzelnen Farbstoffe keine wissenschaftlich-klinische Bedeutung gewonnen.

Die Details des Nachweises der Gallenfarbstoffe sind im 1. Theil, S. 244 ff. abgehandelt.

Der zweite der specifischen in den Harn übergehenden Gallenbestandtheile sind die Gallensäuren. Während die Gallenfarbstoffe sehr leicht und sicher im Urin nachgewiesen werden können, gelingt die Auffindung der Gallensäuren im icterischen Harn nur sehr schwierig. Die Hauptursache, warum dieselben so lange vergeblich im Harn gesucht wurden, beruht übrigens wohl auch auf der Geringfügigkeit ihrer Excretionsmenge im Harn, indem die Ausbeute im icterischen Urin des Menschen immer eine sehr mässige ist[2]). Man zweifelte daher längere Zeit daran, ob die Gallensäuren überhaupt im Urin erscheinen und nicht vielmehr ins Blut gelangt sofort wieder zersetzt würden. Nachdem weiterhin Frerichs[3]) gezeigt hatte, dass aus den farblosen Gallensäuren durch Behandlung mit Schwefelsäure Producte gebildet werden, welche in ihren Farbenreactionen mit denjenigen des Chole-

[1]) O. Rosenbach, Centralbl. f. d. medic. Wiss. 1876. S. 5. Vgl. auch Richter, Harnprobe etc. Orig.-Mitth. Schmidt's Jahrb. Bd. 70. S. 257. 1851.

[2]) Vgl. Hoppe-Seyler, Virchow's Arch. Bd. 24. S. 8. 1862.

[3]) Leberkrankh. Bd. 1. S. 95. 1861.

pyrrhins übereinstimmen, und ausserdem die Injection von Auflösungen entfärbter Galle in die Venen von Hunden keine Gallensäuren, dagegen unzweifelhaft Gallenfarbstoff im Urin der Thiere auftreten lässt, schien die Umwandlung der Gallensäuren im lebenden Organismus nach einer bestimmten Richtung, nämlich die Umsetzung der Gallensäuren in Gallenfarbstoff, im Blute bewiesen. Diese Ansicht war übrigens nicht mehr haltbar, als kurze Zeit darauf von Hoppe-Seyler[1]) in mehr als 30 Fällen von Icterus mit aller Evidenz die Gallensäuren im Harn Icterischer nachgewiesen wurden, und zwar als Glycocholsäure, Taurocholsäure und Cholalsäure[2]), d. h. also theils in der Zusammensetzung, wie sie in der normalen Galle sich finden, theils in Form partieller Zersetzung in ihr natürliches, stickstofffreies Spaltungsproduct, die Cholalsäure. Kühne[3]) constatirte ausserdem im Gegensatz zu den Frerichs'schen Angaben, dass auch auf experimentellem Wege der Uebertritt der Gallensäuren in den Urin bewiesen werden kann, indem nach Injection von gallensauren Natronsalzen der Harn die bekannte Pettenkofer'sche Reaction giebt. Gegenüber diesen positiven Resultaten, die in der Folgezeit vielfach bestätigt wurden[4]) verlieren die früheren bezüglich des Nachweises der Gallensäuren negativ lautenden Resultate[5]) ihren Werth und ist auf Grund der neueren Untersuchungen als sicher festgestellt anzusehen, dass unter die in den Harn übertretenden Gallenbestandtheile auch die Gallensäuren gehören.

Unter allen Umständen aber ist der Nachweis der Gallensäuren nicht einfach zu führen und das dazu nothwendige chemische Verfahren ein umständliches, indem die Gallensäuren erst auf dem im I. Theil S. 241 angegebenen Wege isolirt werden müssen, um dann durch die characteristische Pettenkofer'sche Reaction als solche nachgewiesen werden zu können.

Während also der Uebertritt der Gallensäuren in den Harn so sicher erwiesen ist, als derjenige der Gallenfarbstoffe, ist die Ausscheidung des dritten Bestandtheils der Galle, des Cholesterins, wenigstens in der Ausdehnung, wie die der beiden andern Stoffe, höchst fraglich. Zwar wurde dasselbe in einzelnen Fällen im Urin gefunden, angeblich mit anderen Fetten gemengt, bei fettiger Degeneration der Nieren, im Harn eines Epileptikers (Pöhl), in der Blasenschleimhaut in einem Falle von Cystitis (Reich). Doch sind dies ganz vereinzelte Thatsachen geblieben; die methodische Untersuchung v. Krustenstern's[6]) hat vielmehr den Beweis erbracht, dass unter normalen wie den verschiedensten pathologischen Verhältnissen die Nieren kein Cholesterin ausscheiden.

---

1) Virchow's Arch. Bd. 24. S. 1 ff. 1862.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1863. S. 337.

3) Virchow's Arch. Bd. 14. S. 310. 1858.

4) Huppert, Bischoff, Leyden u. A.

5) Scherer, Gorup-Besanez etc.

6) S. u. S. 410.

Auf das oben angeführte thatsächliche Material gestützt, können wir nunmehr der Frage über die Pathogenese der Cholurie und ihrer Folgen näher treten. Nach den Resultaten der Untersuchung des Urins von gesunden Menschen ist es zweifellos, dass Gallensäuren in geringer Menge normaler Weise im Harn vorkommen. Letzteres Factum ist durch die positiven Befunde von Naunyn[1]), von A. Vogel und Dragendorff und von J. Höne[2]) bewiesen[3]). Die hierbei gefundenen Mengen sind indessen gegenüber denjenigen, welche bei der Gelbsucht im Harn angetroffen werden, nur spurenhaft. Wie schon oben bemerkt, sind aber auch die im Icterus abgeschiedenen Quantitäten von Gallensäuren im Ganzen sehr gering. Sie übersteigen selbst bei starkem Icterus kaum $\frac{1}{3}$ Grm. pro die, während die in der Galle täglich abgeschiedene Menge von Gallensäuren nach der Berechnung verschiedener Physiologen, sowie nach der Analyse, die J. Ranke bei einem Kranken mit Gallenfistel machte, kaum unter 10 Grm. betragen dürfte. Da nun das grosse hieraus sich ergebende Deficit in dem Koth bei Weitem nicht ausgeschieden wird, indem sich in letzterem erwiesenermassen nicht so viel Spaltungsproducte der Gallensäuren finden, als jener oben angegebenen Abscheidungsmenge entsprächen, so ist die Annahme einer theilweisen Resorption der Gallensäuren im Darm unabweisbar. Die auf diesem Wege in das Blut und Chylus aufgenommenen Gallenbestandtheile, speciell die Gallensäuren, werden, in die Leber gelangt, wieder auf's Neue von dieser ausgeschieden oder regen wenigstens das Organ zu erhöhter Secretionsthätigkeit an.

Diese Anschauung findet ihre Stütze in den Ergebnissen verschiedener Versuche. Namentlich hat Schiff[4]) gefunden, dass bei Hunden nach Anlegung von Gallenfisteln die Secretion der Galle rasch sinkt, dagegen wieder ansteigt, sobald den Thieren durch eine Dünndarmfistel Galle in den Darm injicirt wird. Dass überhaupt Gallensäuren von der Darmwand resorbirt werden, ist durch Tappeiner's[5]) Experimente sichergestellt, welcher für das Ileum eine Resorptionsfähigkeit für cholsaures, glycocholsaures und taurocholsaures Natron nachwies, während im Iejunum nur das glycocholsaure Salz, im Duodenum gar Nichts aufgenommen wurde; auch constatirte derselbe Forscher sicher die Anwesenheit von Gallensäuren im Chylus des Hundes.

Ist also die Resorption von Gallensäuren vom Darm aus und ihr Erscheinen im Chylus und Harn unter normalen Verhältnissen erwiesen, so fragt es sich, wie sich in dieser Beziehung der andere

[1]) Arch. f. Anat. u. Phys. 1868. S. 430.

[2]) J. Höne, Inaug. Diss. Dorpat 1874.

[3]) Hoppe-Seyler (Physiol. Chem. 1881. S. 365) bestreitet übrigens das Vorkommen der Gallensäuren im normalen Harn.

[4]) Pflüger's Arch. Bd. 3. S. 598. 1870.

[5]) Wien. Sitzungsber. 1878. Bd. 77. 3. Abth. S. 281.

Hauptbestandtheil der Galle, der Gallenfarbstoff, verhält. Seine Resorption von der Darmwand aus ist wohl nicht zu bezweifeln, dagegen scheint das Bilirubin bei seinem Rückgang ins Blut zunächst nur von der Leber, nicht wie die Gallensäuren, auch von den Nieren ausgeschieden zu werden. Denn Tarchanoff[1]) fand bei Injectionen von 0,1 Bilirubin in's Blut zwar eine beträchtliche Steigerung der Farbstoffausfuhr durch die Galle, dagegen keine Spur von Bilirubin im Harn. Hiermit steht im Einklang, dass die von Moscatelli[2]) unter meiner Leitung angestellten Untersuchungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoff im normalen Urin des Menschen, trotzdem 200 Liter desselben in Arbeit genommen wurden, ein absolut negatives Resultat gaben. Die Leber scheidet darnach den Gallenfarbstoff aus dem Blute offenbar viel leichter aus, als die Nieren.

Gelangen dagegen aus irgend welchem Grunde reichliche Mengen von Galle ins Blut, so tritt eine Abscheidung von Gallenfarbstoff im Urin auf und erscheinen auch die Gallensäuren in grösserer Menge im Urin, als unter normalen Verhältnissen. Eine solche Ansammlung grösserer Mengen von Gallenbestandtheilen im Blut, eine Cholämie kommt durch verschiedene Umstände zu Stande. Die häufigste Ursache der Cholämie ist die Rückstauung der Galle in die Lymphgefässe[3]) und das Blut durch eine Hemmung des Gallenabflusses und erzeugt so eine Icterusform, welche man passenderweise als Resorptionsicterus bezeichnet hat. Auf diesem Wege kommt die Cholurie zu Stande beim katarrhalischen Icterus und Lebercarcinom, bei der Muscatnussleber, der syphilitischen Leber und Cirrhose, bei der Verstopfung des Ductus choledochus durch Steine etc. In anderen Fällen kann auch umgekehrt das Sinken des Blutdrucks Ursache der Cholämie werden, also ein Aspirationsicterus entstehen. Die Genese dieser Gallenresorption hat Heidenhain[4]) experimentell klar gelegt durch künstliche Herabsetzung des Capillardrucks in der Leber, nachdem Frerichs[5]) schon vor langer Zeit auf dieses ätiologische Moment des Icterus für die Entstehung einzelner Formen desselben hingewiesen hatte, so für den Icterus bei Pylephlebitis und den Icterus neonatorum, wenn die Blutzufuhr aus der Nabelvene zur Pfortader aufhört u. A. Auch ein Suppressionsicterus ist denkbar, wenn auch nicht im Sinne einer früheren Zeit, welche geneigt war, die Production der Gallenbestandtheile in die Gewebe zu verlegen und eine Ansammlung derselben im Blute bei mangelhafter Excretion durch die Leber zu verlangen. Nachdem durch die Experimente von Kunde und Moleschott der stricte Beweis geliefert ist, dass

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 9. S. 329. 1874.

[2]) Diss. inaug. Erlangen 1880. II. Theil.

[3]) Zunächst in die perivasculären Lymphräume (Fleischl) und von hier durch die Hiluslymphgefässe und den Ductus thoracicus ins Blut.

[4]) Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. 5. S. 278.

[5]) l. c. Bd. 1. S. 93.

bei entleberten Fröschen selbst nach Wochen keine Anhäufung von Gallenbestandtheilen im Blut und in den Geweben stattfindet, kann die Leber nicht mehr als Excretions-, sondern nur als Secretionsorgan aufgefasst werden. Indessen ist sie, wie oben bemerkt, doch in beschränktem Sinne Excretionsstätte für die Gallenbestandtheile insofern, als diejenigen Mengen der letzteren, welche im Darm resorbirt werden, in der Leber auch wieder zur Ausscheidung kommen müssen. Ist aber diese Ausscheidung aus irgend welchem Grunde behindert, speciell also durch Degenerationsprocesse in der Leber, so wird eine Anhäufung der Gallenbestandtheile im Blut und Cholurie die Folge sein können. Immerhin wird die „Suppression" eine sehr wenig ergiebige Quelle für die Entstehung des Icterus sein, weil die Gallensecretion, ganz abgesehen von ihrer Reduction durch die Degenerationsprocesse der Leber selbst, eine sparsamere werden muss, wenn die vom Darm her resorbirten Gallenbestandtheile die Leber nicht mehr zu stärkerer Secretionsthätigkeit anregen.

Alle bis jetzt vorgebrachten Deductionen, um die Entstehung gewisser Icterusformen, bei welchen der Abfluss der Galle in den Darm nicht gehemmt ist, die Bedingungen des Resorptionsicterus also nicht vorliegen, begreiflich zu machen, sind übrigens vorderhand kaum etwas Weiteres als einfache Erklärungsversuche, die sich kaum über das Niveau der Möglichkeit erheben. Es genügt, kurz auf dieselben hingewiesen zu haben, zumal sie in einer besonderen Beziehung zur Cholurie nicht stehen. Dagegen muss gerade wegen ihres speciellen Verhältnisses zur Cholurie die Pathogenese einer Icterusform noch genauer besprochen werden, nämlich die der hämatogenen Cholämie, des „Bluticterus".

Man versteht hierunter Formen von Icterus, welche so zu Stande kommen, dass die der specifischen Thätigkeit der Leber ihre Entstehung verdankenden Gallenbestandtheile und zwar von diesen speciell die Gallenfarbstoffe, nicht, wie gewöhnlich, in der Leber („hepatogen"), sondern ausserhalb derselben im Blute („hämatogen") gebildet und in Geweben und Urin abgeschieden werden.

Die erste Anregung zur Aufstellung des hämatogenen Icterus gab Virchow[1]) durch die Entdeckung, dass in alten Blutextravasaten unter Umständen sich Krystalle bilden, welche mit einem der Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, grosse Aehnlichkeit zeigten. Virchow nannte diesen krystallinischen Farbstoff Hämatoidin und machte auf dessen nahe Beziehungen zum Gallenfarbstoff aufmerksam. Die Identität beider Stoffe in Bezug auf Krystallform und chemische Reactionen wurde später von Jaffe[2]), Hoppe-Seyler[3]), Salkowski[4]) und Heidenhain[5]) ausser Zweifel gestellt. Damit ist denn soviel

[1]) Virchow's Arch. Bd. 1. S. 327. 421. 1847.
[2]) Virchow's Arch. Bd. 23. S. 192. 1862.
[3]) l. c. S. 311.
[4]) Med. chem. Unters. herausgeg. v. Hoppe. Heft 3. S. 436. 1868.
[5]) l. c. S. 246.

constatirt, dass das Bilirubin zwar normaler Weise Product der Leberzellenthätigkeit ist, in gewissen Fällen aber auch ausserhalb der Leber aus Bestandtheilen des Blutes, speciell aus dessen Farbstoff sich bildet. Die durch die genannten Beobachtungen höchst plausibel gemachte Annahme der Entstehung des Bilirubins aus Hämoglobin gewinnt noch weiterhin an Wahrscheinlichkeit durch das Ergebniss von Experimenten, welche diese Umwandlung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff im kreisenden Blute bezwecken. Die verschiedensten Stoffe, denen die Eigenschaft zukommt, die rothen Blutkörperchen zu zerstören und das Hämoglobin aus seiner Verbindung mit dem Stroma frei zu machen, bewirken, ins Blut des lebenden Thieres eingespritzt, Icterus und Ausscheidung von Gallenfarbstoff im Urin. So die Injection von Wasser, gallensauren Salzen, Chloroform, so auch die Injectionen von Hämoglobinlösungen selbst, wie dies zuerst von Kühne[1]) und neuestens von Ponfick und Tarchanoff[2]) nachgewiesen wurde. Nach den Experimenten der letzteren erscheint nach solchen Injectionen von Hämoglobinlösung in das kreisende Blut zuerst Hämoglobin im Urin, später aber ein bräunlich-grünlicher Farbstoff mit den Reactionen des Bilirubins. Bei diesem Sachverhalt ergiebt sich von selbst die Voraussetzung, dass auch in der Pathologie die Entstehung gewisser Fälle von Icterus darauf zurückzuführen sei, dass in jenen Krankheiten ein ausgedehntes Zugrundegehen rother Blutzellen stattfinde, und damit Gallenfarbstoff ausserhalb der Leber gebildet und im Harn ausgeschieden werde.

Ist die Annahme richtig, dass der Gallenfarbstoff in solchen Fällen ohne Zuthun der Leber innerhalb der Blutbahn in den Geweben entsteht, so ist zu erwarten, dass hierbei zwar das Bilirubin, nicht aber die sonst in der Leber zugleich mit dem Gallenfarbstoff gebildeten Gallensäuren im Harn derartiger Icterischer erscheinen. Dieser folgerichtige Schluss wurde von Leyden[3]) zuerst zu einer differentialdiagnostischen Unterscheidung des Bluticterus von dem Stauungsicterus benutzt. Die oben angeführten Untersuchungen von Naunyn, Dragendorff u. A. haben nun freilich ergeben, dass im normalen Harn Gallensäuren nachweisbar sind und fiele damit selbstverständlich das wichtigste differentialdiagnostische Moment zwischen dem hämatogenen und hepatogenen Icterus weg. Indessen handelt es sich bei den Gallensäuren des Normalharns doch nur um Spuren derselben und selbst diese fehlen jedenfalls in einer grossen Zahl von Fällen, da es dem competentesten Forscher auf diesem Gebiet, Hoppe-Seyler, nicht gelang, selbst aus sehr grossen Quantitäten normalen Menschenharns, Gallensäuren zu gewinnen.

Unter allen Umständen muss es sich in den Fällen von häma-

---

[1]) S. Lehrb. d. physiol. Chem. S. 89.

[2]) Pflüger's Arch. Bd. 9. S. 53 u. Bd. 10. S. 208.

[3]) Beiträge zur Lehre vom Icterus. 1866.

togenem Icterus um die Bildung reichlicher Mengen von Gallenfarbstoff im Blute handeln, da die Versuche von Tarchanoff und besonders diejenigen von Ritter und Feltz[1]) mit Injection von Bilirubin ins Blut den unzweideutigen Beweis geliefert haben, dass die Leber den im Blute befindlichen Gallenfarbstoff leichter fortschafft, als die Nieren und dies noch vollständig zu Stande bringt, selbst wenn grosse Mengen Bilirubin im Blute kreisen. Wir haben aber von der Physiologie und Pathologie her Gründe genug anzunehmen, dass die Intensität dieser Secretionsfähigkeit der Leber von der Circulation, speciell von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Leber abhängig und begreiflicherweise an die normale Ernährung des Organs und die Intactheit des Lebergewebes geknüpft sein wird. Ist einer dieser Secretionsfactoren oder alle zusammen geschädigt, so wird auch jene Bilirubinabscheidung mangelhaft werden und der Farbstoff im Harn erscheinen. Solche Schädigungen, d. h. Schwächung der Blutströmung und mangelhafte, abnorme Erweiterung des Secretionsorgans, sowie degenerative Vorgänge im Leberparenchym sind ja nun aber gerade in den Fällen sicher vorauszusetzen, wo wir die hämatogene Natur des Icterus für wahrscheinlich halten. Bekanntlich zählt hierher der Icterus im Verlaufe von Intoxicationen (Aether, Chloroform, Arsenwasserstoff etc.) und bei schweren Infectionskrankheiten, wie beim Typhus, bei der Malaria und Pyämie. Führt also die letztangeführte septische Infection zu Icterus, so ist derselbe zwar in einem Theil der Fälle auf Stauungsursachen zurückzuführen, zumal wenn dabei multiple Abscesse in der Leber sich finden und (wie mehrfach nachgewiesen) Gallensäuren im icterischen Harn auftreten, für einen anderen Theil der Icterusfälle dagegen bleibt die hämatogene Natur derselben in hohem Grade wahrscheinlich.

V. Chylurie.

Mit Chylurie wird ein pathologischer Zustand bezeichnet, bei welchem ein milchiger und fetthaltiger Urin abgesondert wird. Derselbe zeigt folgendes nähere Verhalten: Menge und specifisches Gewicht bewegt sich in normalen Grenzen, die Farbe ist milchig weiss bis gelbroth, die Reaction neutral oder schwach sauer, leicht in die alkalische und in Zersetzung übergehend, der Geruch fade, nicht oder nur schwach urinös; beim Stehen setzt der Urin, wie bei der Milch, eine Rahmschicht ab, meist enthält er auch Gerinnsel, welche theils gleich bei der Entleerung vorhanden sind, theils erst später sich spontan bilden. Die chemische Analyse des chylösen Urins ergiebt neben den gewöhnlichen Harnbestandtheilen (Harnstoff, Harnsäure, Chlornatrium etc.) als anomale Beimischung: Eiweiss und Fett. Letzteres kann durch Extraction mit Aether isolirt werden, seine Menge beträgt gewöhnlich unter 1 pCt., in seltenen Fällen

[1]) Journal de l'anatomie et phys. 1870. S. 315. s. Tarchanoff, l. c.

mehr als 1 pCt. Was die nähere Zusammensetzung des Fetts betrifft, so wies Eggel[1]) in seinem Falle von exotischer Chylurie in dem ätherischen Auszuge als Hauptbestandtheil Fettsäure resp. neutrale Fette nach, ausserdem Cholesterin und kleine Mengen von Lecithin. Ebenso fand Brieger[2]) bei der Behandlung mit Baryt ein in Wasser leicht lösliches Barytsalz, welches aus glycerinphosphorsaurem Baryt bestand. Das Eiweiss erwies sich bei näherer Untersuchung als Serumalbumin und eine Globulinsubstanz, speciell Fibrinogen, endlich fanden sich neben dem Eiweiss auch Peptone im Harn. Ein nach dem milchigen Aussehen des Urins zu erwartender Gehalt an Caseïn konnte bis jetzt nie nachgewiesen werden. Ebenso fehlen Zucker, und im Falle von Brieger, der darauf achtete, auch Phenol, dagegen fanden sich nach letzterem Autor Aetherschwefelsäuren in geringer Menge und Spuren von Indican.

Characteristisch sind die Schwankungen in der milchigen Beschaffenheit des Urins. Zu gewissen Zeiten ist der Harn fett und eiweissfrei, bald ist nur der Tagurin, bald nur der Nachturin chylös. Ein sichergestellter Einfluss der horizontalen Lage der betreffenden Patienten und ebenso der Nahrungszufuhr besteht nicht; vermehrte Einfuhr von Fett hatte in Brieger's Fall keine Zunahme der Fettausscheidung zur Folge, während Fettentziehung eine bedeutende Reduction oder vollständige Sistirung der chylösen Beschaffenheit des Urins erzielte. Mit der Abnahme des Fettgehalts verminderte sich auch die Menge des Eiweisses im Urin.

Die mikroskopische Untersuchung des Harns in seinen verschiedenen Schichten zeigt, dass die Rahmschicht eine aus feinsten Fettmolekülen gebildete Emulsion darstellt, während eigentliche Milchkügelchen fehlen. In dem Bodensatz finden sich spärliche Lymphzellen und rothe Blutkörperchen zum Theil mit knopfartigen Fortsätzen, dagegen fast ausnahmslos keine Harncylinder. Den wichtigsten mikroskopischen Befund aber bilden die im Jahre 1869 von Wucherer[3]) in Bahia und ebenso von Lewis[4]) in Ostindien im Jahre 1872 im chylösen Urin entdeckten feinen embryonalen Rundwürmer, der Filaria sanguinis. Dieselben besitzen eine Länge von 0,3 Millim. und eine Breite von 0,007 Millim. Lewis fand dieselben auch im Blut des lebenden Menschen und in einem zur Section gekommenen Fall von Chylurie in den Nieren und den Nierengefässen.

Die Pathogenese der Chylurie hat durch die Entdeckung der letzgenannten Thatsache selbstverständlich eine ganz neue Richtung erhalten. Handelt es sich doch bei den an Chylurie leidenden Individuen um Leute, welche in den Tropen, dem Vaterlande jener Filaria, gelebt hatten, während die Fälle von Chylurie bei Menschen,

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 6. S. 421.

[2]) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 4. S. 407. 1880.

[3]) Jahresber. 1870. Bd. 1. S. 263.

[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 11. S. 540.

die Europa nie verlassen haben, eine sehr seltene Krankheit darstellen. Ueber den näheren Vorgang bei der Abscheidung des chylösen Harns hat übrigens die Entdeckung der Filaria in Fällen von exotischer Chylurie bis jetzt keine Klarheit gebracht. Derselbe ist vielmehr immer noch vollständig dunkel. Das Resultat der Obductionen bei Menschen, welche an Chylurie starben, war betreffs des Verhaltens der Nieren ein negatives, nur soll einige Male eine abnorme Einmündung von Lymphgefässen in das Lumen der Harnwege, d. h. also eine förmliche Lymphfistel bestanden haben.

Das damit das Zustandekommen der Chylurie weder an und für sich, noch in den gewöhnlichen Fällen der Krankheit erklärt werden kann, liegt auf der Hand. Denn selbst in solchen Beispielen von abnormer Lymphgefässcommunication mit den Harnwegen müssten, um den Austritt von Chylus, nicht blosser Lymphe, in den Harn verständlich zu machen, weitere Anomalieen im Lymphgefässverlauf oder wenigstens abnorme Rückstauung vom Ductus thoracicus her in die Nierengefässe supponirt werden. Letztere Voraussetzung wäre auch nothwendig, wenn man an ein directes Durchfiltriren von Lymphe in die Harnkanälchen denken wollte. Sehen wir von solchen Unwahrscheinlichkeiten ab, so bleibt für die Erklärung der Pathogenese der Chylurie nur die Annahme übrig, dass das Fett und Eiweiss im Glomerulus aus dem Blut in den Harn übertritt. Das Blut müsste unter solchen Umständen eine chylusähnliche Beschaffenheit haben, beziehungsweise an der raschen Verwendung des durch den Chylus zugeführten Fettes verhindert sein. Eine solche chylöse Beschaffenheit des Blutes ist auch wenigstens in dem Falle von Eggel nachgewiesen. Derselbe fand bei der mikroskopischen Untersuchung neben den Blutzellen feinste Molecüle in solcher Menge, dass dieselben die rothen Blutkörperchen um das Fünf- bis Zehnfache an Zahl übertrafen. Dass bei einer solchen Beschaffenheit des Blutes Fett in den Urin übertreten kann, ist durch die neuerdings gewonnenen Versuchsresultate von Wiener[1]) und von Scriba[2]) festgestellt. Dagegen gilt dies nicht für das gleichzeitig im Harn von Chylurickranken stets gefundene Eiweiss. Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass die Abscheidung chylösen Harns ganz gewöhnlich mit der Secretion normalen Harns abwechselt, so scheint es mir das Plausibelste, sich vorzustellen, dass bei der Chylurie wie bei der physiologischen transitorischen Albuminurie die Beschaffenheit der Glomerulusmembran periodisch nicht ausreicht, feinste Fettmolecüle und Eiweiss zu retiniren. Für diese Analogie spräche auch der Umstand, dass in einzelnen Fällen von Chylurie jede körperliche Bewegung dieselbe steigerte und dass in Brieger's Fall der durch fettlose Ernährung des Kranken klar gewordene Urin doch noch Eiweiss enthielt. Möglich, dass auch die in den Blutgefässen sich findende Filaria jener Insufficienz der Glomerulusmembran mehr als jedes andere Moment Vorschub leistet.

[1]) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 11. S. 275. 1879.
[2]) Zeitschr. f. deutsch. Chir. Bd. 12. S. 118. 1879.

VI. Lipurie.

Ob Fett im Harn zuweilen abgeschieden werde, ist eine Frage, die früher vielfach erörtert wurde. Schon Berzelius[1]) nimmt an, dass Fett im Harn auftreten könne, und wurde dasselbe denn auch in der Folgezeit mehrfach im Harn constatirt, so von Heinrich[2]) im Harn von Cachectischen, speciell Phthisikern, von Richter[3]) bei Albuminurie, ferner von Lehmann[4]) bei lentescirenden Fiebern und bei Schwangeren, während derselbe bei der Albuminurie Fettgehalt des Urins vermisste. Vor Allem aber wurde Fett als constanter Bestandtheil des Harns bei der soeben beschriebenen Chylurie nachgewiesen.

Wir müssen bei der Fettabscheidung im Harn zwei ihrem ganzen Wesen nach total verschiedene Categorien von Lipurie unterscheiden. Die erste umfasst diejenigen Fälle, wo Fett aus dem Blut in die Harnwege übertritt, ohne dass die Nieren dabei erkrankt sind, die zweite Fälle, in welchen pathologische Affectionen der Harnorgane mit Verfettung in den letzteren einhergehen und so zu Abgang von Fett mit dem Harn Veranlassung geben.

Sollen die Fälle der ersten Categorie verständlich werden, so ist zunächst die Frage zu entscheiden, ob es überhaupt physiologisch möglich ist, dass bei reichlichem Fettgehalt des Blutes trotz der Intactheit des Nierenfilters Fett in den Urin übertreten kann. Diese Frage muss heutzutage entschieden bejaht werden. Schon Cl. Bernard[5]) fand, dass ein Hund, welcher 8 Tage lang mit Hammelfett gefüttert war, Fett mit dem Urin ausschied, und neuestens ist diese Beobachtung, dass bei stärkerem Fettgehalt des Blutes, einer sicher constatirten Folge der Fettfütterung, Fett im Urin erscheinen kann, direct bestätigt durch die Untersuchungen von Wiener[6]) und Scriba[7]). Diese Autoren fanden gleichmässig, dass Oel- beziehungsweise Fettinjectionen ins Blut Lipurie zur Folge haben, und zwar filtrirten, wie sich Scriba an Fröschen mit unterbundener Nierenarterie (s. o.) überzeugte, die Fetttröpfchen nur durch die Glomerulusmembran. Es hat daher nichts Auffälliges, wenn bei der Chylurie und ebenso bei der Fettembolie, wo vom fracturirten Knochen aus das Blut mit Fett überschwemmt wird, das letztere im Harn nachweisbar ist, und ebenso gewinnen hierdurch die vereinzelten Angaben, dass es bei Schwangeren[8]) zur Lipurie komme, entschieden an Glaubwürdigkeit, da das Blut in der

---

[1]) Lehrbuch d. Thierchemie, übersetzt v. Wöhler. S. 415.

[2]) Schmidt's Jahrb. Bd. 65. S. 15. 1849.

[3]) Ibid. (Original) Bd. 70. S. 258.

[4]) Physiol. Chem. Bd. 1. S. 260.

[5]) Leç. sur les propriet. des liqu. etc. 1859. Tom. 2. S. 86.

[6]) Arch. f. exper. Path. Bd. 11. 1879.

[7]) Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 12. S. 118.

[8]) Beneke, Path. des Stoffwechsels. S. 292. Möller.

Gravidität wahrscheinlich einen reichlicheren[1]) Fettgehalt aufweist, als im normalen Zustande. Im Hinblick auf die angeführten physiologischen Thatsachen erscheinen ferner die früheren Angaben von Mettenheimer[2]), dass nach starker Fettzufuhr (Oleum aselli) Lipurie sich einstelle, nicht so unwahrscheinlich als früher.

Bei Diabetes mellitus ist der Urin mehrfach fetthaltig gefunden worden, in neuester Zeit von Kobert[3]), dessen Kranker periodisch Zucker und Fett im Harn entleerte; beide Stoffe verschwanden aus dem Urin, wenn er auf spärliche Kost gesetzt wurde. Dieser Harnbefund erklärt sich aus der Thatsache, dass das Blut von Diabetikern durchschnittlich fettreicher ist, als das Blut des normalen Menschen[4]) und Fettembolieen gerade bei der Zuckerharnruhr von verschiedenen Forschern[5]) beobachtet worden sind. Endlich wurde Lipurie neuerdings auch in einem Falle von Phosphorvergiftung mit Verkleinerung der Leber von Ermann[6]) gefunden und auch hier ein vermehrter Fettgehalt des Blutes, wenigstens post mortem, nachgewiesen.

In die zweite Categorie der Fälle von Lipurie gehören zunächst die Funde der spärlichen Fettabscheidung beim Morbus Brightii. Es kann kein Zweifel sein, dass bei der Verfettung der Nierenepithelien in dieser Krankheit Fett mit dem Urin entleert wird. Dasselbe hängt in Form von kleinen Tröpfchen den Harncylindern an und ist mikroskopisch leicht als solches zu constatiren. Der chemische Nachweis dagegen wird wegen der Geringfügigkeit des Materials wohl nur sehr selten gelingen und ebenso ist sicher nur in ganz vereinzelten Fällen von Brightischer Krankheit das aus dieser Quelle stammende Fett in Form von grösseren Tropfen auf der Oberfläche des Urins sichtbar. Wenigstens wurde in der neueren Zeit nicht mehr davon berichtet[7]) und mir selbst ist, ebenso wie anderen Aerzten, kein derartiger Fall in der Praxis vorgekommen. Dagegen hat vor einigen Jahren W. Ebstein[8]) einen Fall von Pyonephrose beobachtet, bei welchem nach vorangegangener Blut- und Eiterabsonderung im Harn zahlreiche grosse Fetttropfen auf der Oberfläche desselben erschienen. Dieselben waren Anfangs goldgelb, wurden aber beim Stehen des Urins bald trübe weisslich punktirt und liessen unter dem Mikroskop Hämatoidinkrystalle erkennen neben kleineren und grösseren zwischen

[1]) Vgl. H. Nasse, Arch. f. Gynäk. Bd. 10. S. 315. 1876.

[2]) Arch. d. Ver. f. wissensch. Arb. Bd. 1. S. 374. s. Beneke, S. 294.

[3]) A. Rassmann, Diss. inaug. Halle 1880. S. 22.

[4]) Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 433. — Sanders u. Hamilton, Edinb. med. Journ. 1879. J.-B. 2. S. 246.

[5]) Vgl. letztes Citat und Starr, ibid. 1880. Bd. 2. S. 253.

[6]) Vierteljahrsschr. f. ger. Med. Bd. 33. S. 61. 1880.

[7]) Von dem wohl als Chylurie zu deutenden Fall von Vogelius abgerechnet (Hospitalstidende Bd. 4. 1879. J.-B. 1. S. 223).

[8]) Deusches Arch. f. klin. Med. Bd. 23. S. 113. 1879.

diesen letzteren eingestreuten Fetttröpfchen. Da in demselben Urin auch Reste von Blutcoagulis in Form von gelben, fetzigen Massen und in diesen massenhafte Fettkügelchen angetroffen wurden, so sieht Ebstein in jenen verfettenden Blutcoagulis die Quelle der Fettabscheidung im Harn, zumal auch das gleichzeitige Vorkommen der Hämatinkrystalle auf diesen Ursprung hinweist. Einen ähnlichen Fall hat Mettenheimer[1]) beobachtet. Auch in Blasensteinen soll zuweilen Fett enthalten sein[2]).

Der Nachweis von Fett im Urin geschieht theils durch die Constatirung der Fetttropfen im mikroskopischen Präparat, theils durch Extraction des Fetts mit Aether und Prüfung des Rückstands nach Verdunstung des Aethers mit den gewöhnlichen Reactionen auf Fett.

Anhangsweise soll hier das Vorkommen von Cholesterin im Harn in pathologischen Zuständen besprochen werden. Wie oben bemerkt, findet sich dieser Stoff im Harn bei der Chylurie. Sieht man von dieser Krankheit ab, so ist sein Vorkommen im Urin von Kranken jedenfalls sehr selten. Die erste Angabe über die Anwesenheit des Cholesterins im Harn rührt von Möller[3]) her, welcher dasselbe 2 Mal im Harn von Schwangeren gefunden haben will. Diesen Fund bestätigte später Beneke[4]), dagegen konnte v. Krustenstern[5]), trotz der Untersuchung des Harns von 22 Schwangeren nicht ein einziges Mal Cholesterin nachweisen.

Ebenso wenig konnte v. Krustenstern die anderweitigen Angaben von Cholesteringehalt des Harns in verschiedenen Krankheiten bestätigen.

Beale[6]) hatte Cholesterin in 4 Fällen von fettiger Degeneration der Nieren gefunden, Salisbury[7]) im Harn von Diabetikern und bei Icterus. Sollten sich die Befunde Salisbury's weiter bestätigen, so würden dieselben in theoretischer Beziehung selbstverständlich von grosser Bedeutung sein, wie ja bekanntlich Koloman Müller[8]) nach Flints Vorgang die cholämischen Symptome auf eine abnorme Anhäufung des Cholesterins im Blut zurückführen wollte.

In neuester Zeit hat Pöhl[9]) im Harn eines mit Bromkalium ge-

---

[1]) cf. ibid. Archiv des Vereins f. gem. wissensch. Arbeiten. 1854. S. 377. Schmidt's Jahrb. Bd. 82. S. 148.

[2]) Pfeffer, Buchner's Report. Schmidts Jahrb. Bd. 19. S. 9.

[3]) Casper's Wochenschr. f. die ges. Heilk. 1845. S. 50.

[4]) Arch. des Ver. f. wissensch. Heilk. Bd. 2. Heft 6. Pathol. des Stoffwechsels. S. 292.

[5]) Virchow's Arch. Bd. 65. S. 410. 1875.

[6]) Arch. of med. 1857. — Schmidt's Jahrb. Bd. 99. S. 7.

[7]) American Journ. of the med. Sciences 1863. Bd. 45. Cit. v. Krustenstern. Original war nicht zugänglich.

[8]) Arch. f. exper. Path. Bd. 1. 1873. S. 203.

[9]) Petersburger med. Wochenschr. 1877. No. 1. Jahrb. 1. S. 171.

fütterten Epileptikers Cholesterin nachgewiesen. Sichergestellt ist endlich der Cholesteringehalt einzelner Harnsteine. So bestand ein von Güterbock[1]) aus der Blase entfernter Stein wesentlich aus Cholesterin, enthielt freilich auch Bilirubin, so dass in diesem Falle an einen in die Harnblase gelangten Gallenstein gedacht werden konnte, doch berichtet auch Reich[2]) von Cholesterinablagerungen in der Harnblase in Form von mehreren thalergrossen Plaques, deren Abscheidung aus dem Urin nicht wohl bezweifelt werden kann. Der betreffende Patient hatte mehrere Jahre an Blasenkatarrh, Ischurie und Blasenblutungen gelitten.

Der Nachweis des Cholesterins geschieht nach Extraction mit Aether nach der oben (Theil I. S. 257) näher beschriebenen Methode.

VII. Hydrothionurie.

Schwefelwasserstoff ist sehr selten im frischen Harn nachgewiesen worden. Die ersten Beobachtungen rühren von Chevallier und Höfle[3]) her. Später wurde er von Heller[4]) im Urin eines tuberculösen Pneumoniekranken gefunden. Der Harn roch in letzterem Falle mehrere Tage nach H_2S und gab dessen Reactionen; die Sulphate waren vermehrt, Albumin in Spuren vorhanden. Ausserdem haben Betz[5]), Senator[6]) und Emminghaus[7]) H_2S im Urin gefunden bei Fällen, wo angenommen werden konnte, dass vom Darm oder einem Peritonealkothabscess aus H_2S resorbirt und mit dem Harn ausgeschieden wurde. Da in diesen Fällen zugleich Schwefelwasserstoff-Intoxicationserscheinungen vorhanden waren und die Ructus nach H_2S rochen, so ist für diese Fälle wohl kein Zweifel über die Herkunft des Schwefelwasserstoffs, welcher übrigens bekanntlich nur ausnahmsweise in grösseren Mengen im Darm vorkommt. Für die sonst gemachten Beobachtungen von Hydrothionurie[8]) dürfte die Quelle der H_2Sabscheidung kaum im Darm zu suchen sein, doch ist dieselbe bis jetzt unbekannt.

Zuweilen entwickelt sich im stehengelassenen Harn Schwefelwasserstoff, wahrscheinlich in Folge der Zersetzung von Eiweiss, wenn solches im Harn vorhanden ist, vielleicht auch durch Zerlegung des von Gscheidlen[9]) entdeckten Schwefelcyankaliums. Nach J. Ranke[10]) ist die Schwefelwasserstoffentwicklung im Harn

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1871. S. 591.
[2]) Bad. ärztl. Mitth. No. 17. 1875. Jahrb. 2. S. 225.
[3]) Lehmannn, physiol. Chem. Bd 2. S. 424.
[4]) Dessen Arch. f. phys. u. pathol. Chem. u. Microsc. Bd. 1. S. 1. 1844.
[5]) Memorabilien. 1864. 1869. Ref. Jahresber. 1869. Bd. 1. S. 256.
[6]) Berl. klin. Wochenschr. 1868. No. 24.
[7]) Ibid. 1872. No. 40.
[8]) Neubauer, Harnanalyse. S. 85 (Fall von Gicht) u. A.
[9]) Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 401. 1877.
[10]) Lehrb. d. Physiol. 4. Aufl. 1881. S. 605.

ein an bestimmte Fermente gebundener „Gährungs"vorgang: wenige Tropfen Schwefelwasserstoffharns regten nach seinen Versuchen in andern sauer oder neutral-reagirenden normalen Harnen H_2S-Entwicklung an. In allen Fällen, wo H_2S-haltiger, von Kranken stammender Urin ihm zur Untersuchung kam, enthielt derselbe übrigens daneben Eiter.

Der Nachweis des H_2S im Harn geschieht durch Ueberhängen eines mit Bleilösung getränkten Papierstreifens. Beim gelinden Erwärmen des Harns tritt eine Bräunung des Papiers ein.

In sehr seltenen Fällen endlich scheint unterschweflige Säure im Harn vorzukommen. Dieselbe, ziemlich constant im Katzen- und Hundeharn enthalten, ist neuerdings von Strümpell[1]) auch im menschlichen Harn und zwar in dem eines Typhuskranken, wahrscheinlich an Alkali gebunden, entdeckt worden. Bei Zusatz von Salzsäure schied sich nach einiger Zeit Schwefel aus. Silberlösung gab einen weissen Niederschlag von unterschwefligsaurem Silber, welcher sich durch Bildung von Schwefelsilber rasch schwärzte.

Capitel V.

Die Sedimente des Urins.

In einer grossen Zahl von Urinen findet man sofort nach der Entleerung des Harns oder, nachdem der gelassene Urin längere Zeit ruhig gestanden hat, eine Trübung oder einen ausgesprochenen Bodensatz. Das Sediment wird am besten in einem nach unten zugespitzten (Champagner)-Glase gesammelt und nach Abgiessung der überstehenden mehr oder weniger klaren Flüssigkeit einer näheren chemischen und mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Je nachdem die Flüssigkeit, in welcher das Sediment suspendirt ist, alkalisch oder sauer reagirt, muss man von vornherein auf bestimmte Bestandtheile gefasst sein, nämlich im sauren Urin im Allgemeinen auf: Harnsäure, Urate, Kalkoxalat, Cystin, im alkalischen Harn vor Allem auf: phosphorsaure Ammoniakmagnesia, harnsaures Ammoniak, kohlensauren und phosphorsauren Kalk und phosphorsaure Magnesia. Diese Stoffe sind theils durch chemische Reactionen, theils durch die mikroskopische Untersuchung leicht erkennbar, durch letztere ebenso die seltener auftretenden Tyrosin und Leucin, und speciell im Gegensatz zu den bis jetzt aufgeführten nicht organisirten auch die organischen Sedimente: Schleim, Eiter, Epithelien, Blutkörperchen, Spermatozoën und Pilze, sowie die für die Untersuchung am Krankenbett besonders in Betracht

---

[1]) Arch. d. Heilk. 1876. S. 390.

kommenden Harncylinder. Die für die ärztliche Praxis wichtigeren Sedimente sollen, soweit sie nicht im ersten Theile abgehandelt sind, in Folgendem eine eingehende Besprechung finden.

Nicht organisirte Sedimente.

I. Uratsedimente; harnsaure Diathese.

Der häufigste sich im Harn absetzende, in klinischer Beziehung am längsten bekannte Niederschlag ist ein gelbes oder gelb- bis hellrothes, feinpulvriges Sediment, das fest an den Wänden des Uringefässes haftet — das Sedimentum lateritium der Alten.

Dasselbe spielte in der praktischen Medicin ehedem eine grosse Rolle. Da nämlich dieses Sediment erfahrungsmässig besonders häufig in acuten fieberhaften Krankheiten und zwar mit Vorliebe in der Zeit des Fieberabfalls und unmittelbar nach demselben auftritt, so wurde das Erscheinen des Sedimentum lateritium als ein kritisches Symptom angesehen, als ein Zeichen der überwundenen Krankheitsmaterie. [1])

Das genannte Sediment ist aus Harnsäure und harnsauren Salzen gebildet; sein Hauptbestandtheil ist in der Regel das saure harnsaure Natron und Kali, dabei kann auch harnsaures Ammoniak sich finden, ausserdem ist Harnsäure im Ueberschuss vorhanden, welche mit den sauren Salzen lose verbunden, leicht in Krystallen abgeschieden wird. Im Ganzen ist die Zusammensetzung der Uratsedimente keineswegs eine constante. Characteristisch ist die Eigenschaft jener Salze wie der Harnsäure selbst, Farbstoffe aus dem Urin beim Ausfällen mitzureissen, worauf die ziegelrothe Färbung dieses Sediments zu beziehen ist.

Da die Bestandtheile desselben in der Kälte bedeutend weniger löslich sind, als in der Wärme, so ist es leicht begreiflich, dass das Uratsediment im Winter häufiger beobachtet wird, als im Sommer, beim Erkalten des Urins mehr und mehr abgesetzt wird, und durch Erwärmen auf Körpertemperatur sich wieder auflöst. Wie der Wärmegrad des Harns, ist auch die Concentration desselben von wesentlichem Einfluss auf die Bildung des Sediments: je gesättigter, concentrirter der Urin ist, um so leichter und sicherer kommt die Uratabscheidung zu Stande. Wir finden daher dieselbe besonders da, wo durch Haut, Lungen und Darm ein stärkerer Wasserverlust stattfindet, als durch Wasserzufuhr gedeckt wird. So ist es zu erklären, dass Uratsedimente nach starkem Schwitzen sich einstellen, so nach körperlichen Anstrengungen, beim acuten Gelenkrheumatismus, ferner beim acuten Magen- und Darmkatarrh mit mangelhafter Wasserresorption im Darmkanal speciell bei profuser Diarrhoe, ferner in der Krise verschiedener Krankheiten, wenn dieselbe mit starker Diaphorese einhergeht.

---

[1]) Vgl. Gärtner, einige Bemerkungen über die Natur des Urins. Reil's Arch. 1797.

Auf letzteren Umstand ist vor Allem die kritische Uratausscheidung im Verlaufe der croupösen Pneumonie zum Theil zu beziehen.

Auch die Reaction des Urins ist für die Bildung der Uratsedimente von Wichtigkeit. Sie entstehen nur in saurem Harn, indem durch das saure phosphorsaure Salz die Zerlegung des harnsauren Alkalis erst in das schwerer lösliche saure harnsaure Natron und später in Harnsäure ermöglicht wird (Voit und Hofmann[1]). Ob eine Sedimentbildung im sauren Harn eintritt, ist indessen nicht abhängig von dem absoluten Säuregrad des in 24 Stunden abgeschiedenen Urins, sondern richtet sich nach dem procentischen Verhältniss des Säuregrads und der Harnsäure in dem betreffenden Urin, d. h. ein an Harnsäure reicher Urin kann klar bleiben, wenn der Säuregrad gering ist und umgekehrt kann ein Uratsediment sich bilden, wenn zwar wenig Harnsäure im Urin enthalten ist, dieser aber stark sauer reagirt; selbstverständlich ist der Fall für die Sedimentbildung am günstigsten, wenn der Urin stark sauer abgeschieden wird und reichliche Mengen Harnsäure enthält[2]).

Zur Illustration des eben Gesagten sollen 2 Beispiele aus der Arbeit von Bartels[3]) angeführt werden:

1) in einem Fall von Bronchitis capillaris wurden abgeschieden in 24 Stunden 920 ccm. Urin mit alkalischer Reaction und einem pCt.-Gehalt an Harnstoff von 4,5, an Harnsäure von 0,123: der Harn bleibt klar;

2) in einem Fall von Typhus 920 ccm., Reaction sauer, Harnstoff 4,4 pCt., Harnsäure 0,098: starke Sedimentbildung.

Aus dem Voranstehenden ergiebt sich zur Genüge, dass das Auftreten eines Uratsediments im Harn keineswegs den Schluss gestattet, dass übermässig viel Harnsäure im Urin abgeschieden wurde, da ein an Harnsäure relativ armer Harn Uratsedimente bilden kann, wenn er nur auf der andern Seite starke saure Reaction zeigt. Trotzdem ist im Allgemeinen eine vermehrte Production von Harnsäure an und für sich ein die Sedimentbildung begünstigendes Moment.

Das Letztere trifft nach den Untersuchungen von Scheube auch für die Pneumonie zu, indem in dieser Krankheit bei stärkerer Eiweisszersetzung eine relative Steigerung der Harnsäureausscheidung gegenüber der Harnstoffausfuhr constatirt werden konnte. Ausserdem aber wirken bei der Pneumonie noch verschiedene andere Momente mit, welche die Entstehung des Uratsediments begünstigen und einigermassen erklären, warum gerade bei dieser Krankheit das Sedimentum lateritium von jeher besonders häufig beobachtet wurde: die starke Diaphorese zur Zeit der Krise, die Concentration des Urins, die massenhafte, relativ rasch erfolgende Resorption des in die Alveolen

---

[1]) Bayr. acad. Sitzungsber. Bd. 2. S. 279. 1867.

[2]) Vgl. B. Scheube, Die Harnsäureausscheidung und Sedimentbildung etc. Arch. d. Heilk. Bd. 17. S. 185. 1876.

[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 1. S. 13. 1865.

abgesetzten, stickstoffhaltigen Exsudats und endlich die zweifellose, epikritische Steigerung der Harnstoff- bezw. Harnsäureausfuhr (s. u. Cap. Harn im Fieber).

Aus alledem geht hervor, dass sowohl an den der Krise vorangehenden und folgenden Tagen Uratsedimente sich bilden können, dass aber auch namentlich zur Zeit der Krise selbst die Abscheidung von Uraten besonders häufig ist.

Die Erkennung des Sediments als Niederschlag von harnsauren Salzen und Harnsäure ist leicht. Die Urate bilden unter dem Mikroskop gelbgefärbte Haufen amorpher, staubartiger Körnchen oder in seltenen Fällen mehr krystallinische Formen Die Harnsäure erscheint in gelben oder braunrothen Krystallen von verschiedenster Grösse und rhombischem Habitus in Form von Tafeln und Säulen mit oder ohne Abstumpfung der Winkel. In letzterem Fall präsentirt sie sich in Gestalt von fass- oder spindelförmigen Krystallen. Auch die sanduhrförmige Gestalt (die Trommelschlägelkrystalle „dumbbells") wird bei den Harnsäureausscheidungen beobachtet. Bei zweifelhaften Formen löst man auf dem Objectglas die Krystalle in Kalilauge und setzt dann Salzsäure zu, worauf die charakteristischen, rhombischen Tafeln erscheinen.[1])

Von den beigemischten Uraten endlich lässt sich die Harnsäure leicht durch Erwärmen trennen, indem sich hierbei die Urate lösen und von der Harnsäure abfiltrirt werden können. Auf dem Filter bleibt die letztere zurück, im Filtrat scheiden sich beim Erkalten die Urate wieder aus, beide, die Harnsäure wie die Urate geben beim Erhitzen mit verdünnter Salpetersäure und Zusatz von Ammoniak das prachtvoll roth gefärbte purpursaure Ammonium (Murexidprobe). Aus den Uraten kann man leicht durch Zusatz von Säure, speciell eines Tropfens Salzsäure, auf dem Objectträger Harnsäure in Krystallen zur Ausscheidung bringen.

Praktisch ist besonders wichtig die Löslichkeit des Uratsediments beim Erwärmen, wodurch es von andern Sedimenten und beim Erhitzen des Harns entstehenden Niederschlägen (Eiweiss, Phosphaten) im Allgemeinen unterscheidbar ist.

In den bis jetzt besprochenen Fällen von Uratsedimentbildung waren es, wie oben näher ausgeführt wurde, die verschiedensten Momente, welche allein oder durch ihr Zusammentreffen im einzelnen Falle die Urate, auch wenn es sich nicht um eine vermehrte Production von Harnsäure handelte, zur Ausscheidung im Urin brachten. Eine noch näher zu besprechende Frage ist es nun aber, ob auch pathologische Zustände existiren, deren Wesen in einer Steigerung der Production der Harnsäure besteht und welche dadurch zur Uratsedimentbildung führen. Zustände, wo die krankhaft gesteigerte Production von Harnsäure nicht, wie bei der Pneumonie, nur eine untergeordnete Rolle bei der Uratsedimentbildung spielt, sondern als die Hauptursache der letzteren, als die das Krankheitsbild erzeugende und beherrschende Veränderung im Stoffwechsel anzusehen ist. Der genannte patholo-

---

[1]) Die Abbildung der betreffenden Krystallformen s. Theil 1. S. 90.

gische Zustand setzt eine gewisse Neigung des Organismus zu krankhaft gesteigerter Production von Harnsäure voraus, eine harnsaure Diathese, eine Stoffwechselanomalie, deren Existenz für gewisse Krankheiten mit mehr oder weniger Recht angenommen wurde.

Unter den letzteren steht obenan die Gicht, bei welcher bekanntlich aus Uraten bestehende Concremente an den verschiedensten Körperlocalitäten, speciell den Gelenken, abgelagert werden. Sieht man vollends aus der abscedirenden Haut bei Gichtkranken eine wesentlich aus Uraten bestehende dickbreiige Flüssigkeit abfliessen, so drängt sich unwillkürlich der Gedanke auf, dass es sich bei diesem Ueberfliessen von Uraten um eine übermässige Production von Harnsäure im Körper handle, die in der beschriebenen Weise ihre Ausscheidung finde. Bei näherer Untersuchung hat sich nun zunächst herausgestellt, dass die Harnsäureausscheidung im Urin im Allgemeinen nicht unbeträchtlich vermindert ist; dagegen enthält das Blut von Gichtkranken, wie Garrod zuerst nachwies, reichliche Mengen von Harnsäure, in toto gewiss 0,5 Grm. und darüber, so dass zwar die Ausscheidung der Harnsäure verringert, die Bildung derselben dagegen trotzdem vermehrt sein könnte. Bedenkt man aber die constante Verminderung der Harnsäureausfuhr im Urin gegenüber der doch im Ganzen relativ mässigen Harnsäureanhäufung im Blut, so wird es sehr fraglich, ob überhaupt eine Ueberproduction von Harnsäure im Körper der Gichtkranken stattfindet und könnten nur genaueste Vergleiche der Harnsäuremengen im Blut und Harn von Gichtkranken und gleichgenährten Gesunden Entscheidung bringen. Soviel ist aber sicher, dass die Harnsäure nicht entsprechend ihrer Bildung durch den Urin ausgeschieden wird. Daran mag die ganz gewöhnlich im Verlaufe der Arthritis zu Stande kommende Nierenerkrankung mit ihren Uratablagerungen in das Lumen und die Epithelien der Harnkanälchen Schuld sein, indem hierdurch die Abscheidung der Harnsäure durch den Urin erschwert und die Bildung der Uratconcremente in den Gelenken begünstigt wird. Aber sicher ist dies nicht der einzige Grund für jenes Verhalten der Harnsäure. Denn da die Veränderungen in der Niere nicht schwerer sind, als bei jeder Granularatrophie der Nieren, so bleibt die Bildung der ersten Uratablagerungen in der Gichtniere unerklärt; dieselbe deutet vielmehr darauf hin, dass die Harnsäure in der Gicht, wenn sie nicht vermehrt ist, doch schwerer in Lösung erhalten bleibt und so vielleicht zuerst am Ort ihrer physiologischen Ausscheidung, in den Nieren abgelagert wird. Da nach den Untersuchungen von Maly die sauren Salze (speciell das saure Mononatriumphosphat) leichter aus dem Blute diffundiren, als die neutralen Salze, das saure Salz andererseits das harnsaure Alkali in das schwerlösliche, saure harnsaure Alkali und Harnsäure umwandelt, so ist es begreiflich, dass die reichliche Anwesenheit von saurem Mononatriumphosphat im Secret der Malpighi'schen Knäuel die Ausfuhr der im Harn-

wasser gelösten neutralen harnsauren Salze erschwert und dem Niederschlag von Harnsäure und saurem harnsaurem Natron in die Harnkanälchen und Epithelien Vorschub leistet, der dann seinerseits die weitere regelmässige Ausscheidung der Harnsäure aus der mit der letzteren übersättigten Niere verhindert. Demgemäss scheint die Frage nach der Ursache der Uratabscheidung in der Gicht in der Frage zu gipfeln, ob wir Grund haben, anzunehmen, dass bei dieser Krankheit mehr saure Salze als in der Norm im Urin zur Abscheidung kommen. Das ist denn aber in der That der Fall: wir wissen, dass bei sehr albuminatreicher Kost, wie sie von den später an Gicht leidenden Individuen gewohnheitsmässig genossen wird, übermässig saurer Urin abgeschieden zu werden pflegt; auch die Bildung und Resorption organischer Säuren im Magen bei Verdauungsstörungen, die der Gicht gewöhnlich vorangehen, mag als ein die alkalische Reaction des Blutes herabsetzendes Agens mit in Betracht kommen, noch mehr aber der Umstand, dass mit der Bildung jener Säuren die Abscheidung der Chlorwasserstoffsäure auf die Magenschleimhaut bekanntlich beträchtlich reducirt und damit die Alkalescenz des Blutes vermindert wird.

Aus dem Voranstehenden erhellt, dass, wenn auch bei der Gicht die Production der Harnsäure entsprechend der stärkeren Zufuhr stickstoffreicher Nahrung gegenüber derjenigen eines in den Grenzen der Mässigkeit lebenden Menschen erhöht ist, vorderhand kein zwingender Grund vorliegt, eine förmliche harnsaure Diathese bei dieser Krankheit anzunehmen. Eben so wenig kann eine solche für andere Krankheitszustände nachgewiesen werden, vielleicht mit alleiniger Ausnahme der Leukämie. Hier ist sowohl von älteren, als neueren Beobachtern, neuestens noch von Fleischer und Penzoldt[1]) an einem Kranken meiner Klinik eine absolute und im Verhältniss zur Production von Harnstoff relative Vermehrung der Harnsäureausscheidung beobachtet. Man hat zur Erklärung dieser Thatsache zwei Momente herangezogen, welche im Stoffwechsel des Leukämischen eine auf die Production der Harnsäure sich beziehende Rolle spielen sollten: den Milztumor und die durch die Ueberschwemmung des Blutes mit weissen Blutzellen bedingte, verminderte Respirationsfähigkeit des Blutes.

Für den Einfluss beider Momente auf die Bildung der Harnsäure sprechen gewisse physiologische Erfahrungen. Indessen sind die am Krankenbett und auf experimentellem Wege gewonnenen Thatsachen, wie wir sehen werden, vorderhand nicht geeignet, dem einen oder anderen der beiden Factoren bei der Vermehrung der Harnsäureproduction eine maassgebende Rolle zuzuweisen. Denn wäre, um zunächst mit der Bedeutung der Milz in dieser Frage zu beginnen, letztgenanntes Organ die wesentlichste Bildungsstätte der Harnsäure, wofür H. Ranke bekanntlich seinerzeit plaidirte, so müsste nothwendig erwartet werden, dass Milzkrankheiten überhaupt die Abscheidung der Harnsäure in unzweifelhafter Weise modificirten. Das in dieser Beziehung vorliegende Material ist aber nicht geeignet, diese An-

[1]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 26. S. 368.

nahme zu stützen. Bartels[1]) fand in einem Fall von enormem Milztumor auf 26,76 Harnstoff eine durchschnittliche Tagesausfuhr der Harnsäure von 0,487 Harnsäure = 55 : 1[2]), und ebenso war in einem von Mosler und Schindler[3]) beobachteten Fall von Milzhypertrophie nach Intermittens während 5 Wochen die Harnsäure weder procentisch, noch absolut, noch relativ in ihrem Verhältniss zum Harnstoff vermehrt.

Anscheinend besser fundirt war die Annahme, dass die Harnsäure als das niedrigere Oxydationsproduct des Stickstoffwechsels anzusehen sei und deshalb in allen denjenigen pathologischen Zuständen, welche mit mangelhafter Sauerstoffzufuhr einhergehen, in reichlicherer Menge gebildet und abgeschieden werde. Bartels[4]) hat dieser Hypothese eine feste klinische Stütze zu geben versucht, indem er nachwies, dass bei einem Kranken mit Bronchitis capillaris das Verhältniss der Harnstoff- und Harnsäureabscheidung vor der Zeit der Athmungsinsufficienz 100 : 1, während derselben 39 : 1 betrug, bei Lungentuberculose 34 : 1, 27 : 1, bei einer Chlorotischen 25 : 1, endlich bei einer Kohlendunstintoxication in der Zeit der Intoxication 37 : 1, in der Reconvalescenz 201 : 1. Er zog aus seinen Untersuchungen den Schluss, dass eine, im Vergleich zur Harnstoffausfuhr unverhältnissmässige Steigerung der Harnsäureausscheidung die Folge einer unvollständigen Oxydation der Körpersubstanz, d. h. einer relativen Athmungsinsufficienz sei. Gegen die Richtigkeit dieses Satzes sprechen übrigens die Resultate der experimentellen Untersuchung. Senator[5]) fand bei künstlich in Athmungsinsufficienz versetzten Hunden im Allgemeinen eine Umsetzung des stickstoffhaltigen Materials bis zu den normalen Endproducten spec. zu Harnstoff in der normalen Weise, und ebensowenig gelang es Naunyn und Riess[6]) durch Blutentziehungen an Hunden eine Steigerung der Harnsäureausscheidung herbeizuführen. Auch in klinischer Beziehung sind seit den Bartels'schen Studien keine eingehenden Untersuchungen über die Frage nach dem Einfluss der insufficienten Athmung auf die Harnsäureausscheidung, die diesen in obigem Sinne beweisen würden, bekannt geworden. Auf alle Fälle müssten dieselben in viel grösserem Maassstabe, als die Bartels'schen, angestellt werden. Soviel geht aber aus dem Angeführten ohne Weiteres hervor, dass wir vorderhand nichts weniger als berechtigt sind, in der verminderten Respirationsfähigkeit des Blutes einen Factor für die Erhöhung der Harnsäureabscheidung zu sehen.

Nach dem eben Erörterten darf die Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei der Leukämie weder auf die Milzvergrösserung, noch auf die dabei angenommene Athmungsinsufficienz zurückgeführt werden. Sie muss vielmehr vorderhand als der Ausdruck einer bei der Leukämie bestehenden besonderen Richtung des Stickstoffwechsels, also als eine harnsaure Diathese in dem oben bezeichneten Sinne angesehen werden.

---

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 1. S. 31. 1865.

2) Beim Gesunden ist das Verhältniss (beträchtliche Schwankungen kommen dabei allerdings vor) ca. 50 : 1.

3) Mosler, die Pathologie und Therapie der Leukämie. 1870. S. 190.

4) l. c.

5) Virchow's Arch. Bd. 42. S. 1. 1868.

6) Ueber Harnsäureausscheidung, Reichert-Dubois Arch. 1869. S. 381.

II. Sediment von oxalsaurem Kalk. Oxalurie.

Sowohl im normalen Harn als im Harn von Kranken findet sich zuweilen oxalsaurer Kalk in Krystallen abgeschieden. Die Form dieser letzteren[1]) ist nicht immer dieselbe; am häufigsten erscheint das Salz als Quadratoctaëder, durch dessen verschiedene Lagerung briefcouvertähnliche, rhombische, doppelt gekreuzte, rectanguläre Formen erscheinen. Durch Abstumpfung der Mittelkanten entsteht die für das Oxalat seltene Form des viereckigen Prisma's. Seltener als die Octaëderform und ihre Abarten ist die sphäroide (Fürbringer) Form. Hierbei bildet das Salz Scheiben mit Gruben auf beiden Flächen und zeigt, je nach der Lagerung die verschiedensten Bilder, Sanduhrform (Dumbbells), Scheiben etc. Die Krystalle sind durchsichtig, farblos, nur bei einer Icterischen fand sie Fürbringer intensiv gelb gefärbt.

In warmem Wasser sind die Krystalle unlöslich und werden von Essigsäure nicht angegriffen im Gegensatz zu den Krystallen von kohlensaurem Kalk und phosphorsaurer Ammoniakmagnesia, welche damit in ihrer äusseren Gestalt verwechselt werden können, in Essigsäure aber, erstere unter Aufbrausen, leicht löslich sind. Dagegen löst sich der oxalsaure Kalk in saurem phosphorsaurem Natron[2]), worauf Neubauer zuerst aufmerksam gemacht hat. Lässt man in eine Lösung von saurem phosphorsaurem Natron Lösungen von Chlorcalcium und oxalsaurem Ammonium zutropfen, so erscheint keine Trübung bezw. Ausscheidung von oxalsaurem Kalk, welcher sofort auskrystallisirt, wenn man tropfenweise verdünnte Natronlauge zufügt. Daraus erklärt sich aufs Einfachste, dass die Krystalle von oxalsaurem Kalk gewöhnlich erst nach längerem Stehen des Urins zur vollständigen Ausscheidung gelangen. Indem nämlich das saure phosphorsaure Natron beim Stehenlassen des Harns auf das harnsaure Natron beständig zersetzend einwirkt[3]), wird erst saures harnsaures Natron und weiterhin Harnsäure neben secundären Phosphaten gebildet. Das saure phosphorsaure Natron verschwindet also mehr und mehr aus dem Harn und somit auch das Hauptlösungsmittel für den oxalsauren Kalk, der nunmehr in den oben beschriebenen Krystallen sich im Bodensatz niederschlägt.

Man hat die Oxalsäure, wie schon bemerkt, sowohl im Harn von Gesunden als auch bei den verschiedensten Patienten im Urin nachgewiesen und hat ihre Ausscheidung mit gewissen Krankheitserscheinungen in näheren Zusammenhang gebracht. Ihr stärkeres Hervortreten unter den Producten des Stoffwechsels sollte, ähnlich dem Auftreten von Zucker im Harn, eine abnorme, eine specielle Krankheit involvirende Richtung des Stoffwechsels bedeuten. Diese letztere

[1]) Die nähere Beschreibung und Analyse der Krystalle, sowie zahlreiche Abbildungen finden sich in Fürbringer's Arbeit, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 16. S. 519. Tafel 8. vgl Theil I. S. 2, 116.

[2]) Annal. d Chem. u. Pharm Bd. 99. S. 223. 1856.

[3]) Voit u Hofmann, bayer acad Sitzungsber. 1867. Bd. 2. S 279.

Krankheit ist als Oxalurie beschrieben und verlangt ein etwas näheres Eingehen auf den Gegenstand.

Nachdem das Vorkommen der Oxalsäure im Urin zuerst von Foucroy nachgewiesen worden war, beschäftigte sich Prout[1]) specieller mit dem Gegenstand und stellte die Oxalsäure-Diathese als selbstständige mit dyspeptischen und nervösen Symptomen einhergehende Krankheit auf. Die Kleesäure sollte aus der fehlerhaften Assimilation zuckerhaltiger, sehr selten vielleicht auch albuminöser und ölhaltiger Speisen hervorgehen. Durch den mikroskopischen Nachweis des Kalkoxalats im Harn verlieh dann Golding-Bird[2]) der Existenz der Krankheit eine festere Stütze. Während nun die neue Diathese in England, ihrem Geburtsland, stets anerkannt und vielfach[3]) beschrieben wurde, konnte sie in Deutschland und Frankreich bis jetzt keinen rechten Boden gewinnen, nachdem hier hauptsächlich durch Beneke's[4]) Arbeiten, dort durch Gallois'[5]) Mémoire der Oxalurie, als morbus sui generis, der feste Boden entzogen war. Neuestens hat Cantani[6]) der pathologischen Oxalurie wieder ihre Selbstständigkeit zu geben versucht, indem er die in Frage stehende Krankheit als ein dem Diabetes mellitus nahe verwandtes Stoffwechselleiden hinstellte. Mir selbst ist nie ein ausgesprochener Fall vorgekommen, wo das Auftreten einer oxalsauren Diathese auch nur wahrscheinlich gewesen wäre.

Die Oxalsäure gehört höchstwahrscheinlich zu den constanten Ausfuhrstoffen im menschlichen Harn. Wenigstens wird dieselbe nur ausnahmsweise im Harn des Gesunden ganz vermisst. Fürbringer[7]) hat nachgewiesen, dass Leute, welche oxalsäurefreien Urin entleerten, zu andern Zeiten Oxalsäure abschieden, so dass selbst im Falle eines negativen Resultates der Harnuntersuchung keineswegs gesagt werden kann, dass das betreffende Individuum für gewöhnlich keine Oxalsäure mit demselben ausscheide, zumal Ausfuhrmengen von unter 0,001 pro Tag der sorgfältigsten chemischen Analyse (nach Neubauer) sich entziehen können.

---

[1]) W. Prout, Krankheiten des Magens und der Harnorgane. Leipzig 1843. Uebers. v Krupp, S. 156.

[2]) Lectures of the physical and pathological characters of urinary deposits. Wien 1846. Uebers. Cit sub 3.

[3]) Begbie, Garrod, Robertson u. A s. Smoler, Studien über Oxalurie. Prager Vierteljahrsschr. Bd. 69. S 157. 1861.

[4]) Zur Entwicklungsgeschichte der Oxalurie etc. 1850 u. 1852; Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. S. 281. 1873.

[5]) Mémoire sur l'oxalate etc. Gazette de Paris 1859. — Schmidt's Jahrb. Bd. 109. S. 159.

[6]) Specielle Pathol. u. Therap. der Stoffwechselkrankheiten. Bd. 2. S. 1 ff. Berlin 1880.

[7]) Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn. Habilitationsschrift. Heidelberg 1876.

Die nahen chemischen Beziehungen der Oxalsäure zur Harnsäure und der ebenfalls im normalen Harn gefundenen Oxalursäure (Schunck[1]) machen es von vornherein wahrscheinlich, dass die Oxalsäure unter die normalen Endproducte des Stoffwechsels zählt und im Harn als Oxalat auftreten kann, und dass dies dann speciell der Fall sein wird, wenn das letzte Glied in der Oxydationsreihe der Harnsäure im Organismus — die Umwandlung der Oxalsäure in Kohlensäure und Wasser — nicht vollständig zu Stande gebracht wird.

Man könnte sich nun denken, dass in allen Fällen, wo die Oxydation der Harnsäure gehemmt ist, eine gesteigerte Oxalurie die Folge sein würde. So einfach verhält sich indessen die Sache nicht, worauf auch schon Fürbringer aufmerksam gemacht hat. Denn da die Harnsäure selbst und ebenso auch die Zwischenglieder zwischen Harnsäure einerseits und Kohlensäure und Wasser andererseits zur Ausscheidung kommen (Oxalursäure, Oxalsäure, Harnstoff), so ist es begreiflich, dass eine mangelhafte Oxydation nicht nothwendig mit einer Steigerung der Oxalurie einhergehen muss und umgekehrt, sondern beispielsweise in einer stärkeren Ausfuhr jener Zwischenglieder ihren Ausdruck finden kann. Ob Oxalsäure in grösserer Menge ausgeschieden wird oder nicht, hängt vielmehr lediglich davon ab, ob das letzte Glied in der Oxydationsreihe der Harnsäure in reichlicherem Maasse producirt, oder bei normal grosser Production weniger oxydirt wird als gewöhnlich. Jedenfalls ist es nicht ohne Weiteres erlaubt, aus der Grösse der Oxalsäureausscheidung einen Rückschluss auf die Oxydationsverhältnisse im Organismus zu machen. In diesem Sinne erklärt Fürbringer die Verschiedenheit der Resultate, welche bei Harnsäurezufuhr bezüglich der Oxalsäureausscheidung erzielt wurden. Während Wöhler und Frerichs[2]) nach Darreichung von Harnsäure Sedimente im Harn erzielten, die der Hauptsache nach aus oxalsaurem Kalk bestanden, erhielt Neubauer[3]) negative, Gallois und ebenso Fürbringer bald keine, bald entschiedene Vermehrung der Oxalsäureausfuhr.

Eine weitere Quelle der Oxalsäurebildung liegt ausser der Harnsäure in dem Normalbestandtheil der Muskeln, dem Kreatin, welches unter Umständen in Methylguanidin und Oxalsäure zerfällt. Selbstverständlich kann aber auch bei der Bildung der Oxalsäure im Körper auf die stickstofflosen Bestandtheile recurrirt werden, indem bei langsamer Oxydation des Zuckers unter anderem Oxalsäure entsteht; und zwar könnten dabei die Kohlehydrate selbst, oder die stickstofflosen Spaltungsproducte der Albuminate die Oxalsäure produciren.

Endlich ist bekannt, dass durch die verschiedensten Nahrungs- und Arzneimittel Oxalsäure direct in den Körper eingeführt wird (s. Theil I), ferner durch den Gebrauch von Rhabarber, Scilla, Baldrian, Enzian u. a. oxalsäurehaltender Medicamente. Gelangt auf diese Weise von Aussen Oxalsäure selbst in den Körper, so ist die Ausscheidung von reichlichen Mengen Kalkoxalats im Harn die wohl constatirte Folge jener directen Zufuhr von Oxalsäure in den Organismus (vgl. S. 119).

Das eben Angeführte zeigt wohl zur Genüge, wie viel Wege für die Erklärung des Factums, dass Oxalsäure unter den Harnbestand

[1]) Proceed. of the royal society Bd. 16.
[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65. S. 340. 1848.
[3]) Ibid. 1856. Bd. 99. S. 206.

theilen erscheint, zu Gebote stehen. Leider aber ist diese Basis, von welcher die physiologische Speculation und das Experiment in der uns beschäftigenden Frage doch allein ausgehen sollte, der Nachweis abnormer Vermehrung der Oxalsäureausscheidung im Harn von Versuchsthieren, Gesunden und Kranken, noch etwas unsicher. In weitaus der Mehrzahl der Fälle ist nämlich die „Vermehrung der Oxalsäureausscheidung“ in der Weise nachgewiesen worden, dass man das in einem Harn sich bildende Sediment mikroskopisch untersuchte und dabei fand, dass es aus oxalsaurem Kalk bestehe. Nun ist aber, wie oben bemerkt, der oxalsaure Kalk in saurem phosphorsaurem Natron löslich und kommt es daher wesentlich auf den Säuregrad des Urins an, ob man einen Niederschlag von Kalkoxalat erwarten darf, oder nicht. Es haben also, abgesehen von Fällen mit voluminösen Sedimenten, nur diejenigen Beobachtungen Werth, in welchen auf die saure Reaction des Harns genügend Rücksicht genommen wurde. Aber auch so ist die mikroskopische Bestimmung der Intensität der Oxalsäureausfuhr im einzelnen Falle immer nur höchstens eine approximative. Sichere Resultate für genannten Zweck geben nur quantitative Bestimmungen der Oxalsäuremengen in dem jeweiligen Tagesquantum des Urins. Solche Bestimmungen sind in grösserer Ausdehnung bis jetzt bloss von O. Schultzen[1]) und speciell von P. Fürbringer ausgeführt. Die verdienstvolle Arbeit des letzteren hat unter anderem auch aufs Klarste gezeigt, wie wenig die Resultate der mikroskopischen Prüfung auf Oxalsäure mit derjenigen der quantitativen Bestimmung der letzteren übereinstimmen, indem Harne zur Untersuchung kamen, die keine oder nur spärliche Oxalsäurekrystalle fallen liessen, während sie in Wirklichkeit reicher an Oxalsäure waren, als Harne, deren Sediment unter dem Mikroskop sich reich an Kalkoxalat erwies. Es zeigten sich ferner viel, ja „sehr viel“ Krystalle auch in stark saurem Urin, bei einer Tagesausfuhr von unter 10 Milligramm Oxalsäure, während bei ganz gesunden Menschen Schwankungen in der Ausfuhrmenge bis zu 20 Milligramm vorkommen.

Es ist daher meiner Ansicht nach vorderhand verfrüht, die Oxalurie — sich kennzeichnend durch Abmagerung, Lendenschmerzen, psychische Depression, stärkere Diurese, Dyspepsie — als selbstständige Krankheit aufzustellen, so wenig ich die Beobachtungen und Heilerfolge Cantani's unterschätze. Von seinen Resultaten ist namentlich hervorzuheben, dass bei einzelnen seiner Kranken Oxalsäure im Blute sich fand, ferner dass exclusive Fleischdiät die Oxalsäureausscheidung durchgehends aufhob, freilich mag dieses letztere zum Theil mitbedingt gewesen sein durch die in Folge der Diät hervorgerufene stärkere Acidität des Harns, doch fehlte die Oxalsäure dauernd auch dann, wenn die Patienten später wieder zur gemischten Diät übergingen, so dass die frühere Krankheit als eine Anomalie im Stoff-

[1]) Quantitative Bestimmung des oxalsauren Kalkes im Harn. Dubois-Reichert's Arch. Jahrg. 1868. S. 719.

wechsel der Kohlehydrate angesehen werden konnte, ähnlich dem Diabetes mellitus. Zwischen letzterer Krankheit und jener Vermehrung der Oxalsäureausscheidung im Harn scheint denn auch nach Cantani sowohl als auch früheren Beobachtern ein gewisser Zusammenhang zu bestehen; so beobachtete schon Prout[1]) den Uebergang der oxalsauren Diathese in Diabetes, und neuestens hat Cantani ein förmliches Alterniren von Zucker- und Oxalsäureausscheidung, Fürbringer[2]) Oxalsäure in dem Sputum eines Diabetikers nachgewiesen. Auch der Icterus dürfte vielleicht die Oxalsäureausscheidung steigern, wie dies aus den Beobachtungen von Schultzen[3]) und Fürbringer hervorgeht, während allerdings die Erfahrungen Anderer (Gallois, Smoler) einem solchen Zusammenhang wenigstens nicht das Wort reden. Ueber die Beziehung der Oxalsäureausscheidung zu anderen Krankheiten ist schon aus den oben angeführten Gründen nichts Sicheres bekannt. Nur soviel ergiebt sich aus Fürbringer's, zum Theil auch schon aus Schultzen's Untersuchungen, dass die vom theoretischen Standpunkt aus erwartete Abnahme der Oxalsäureausfuhr im Fieber und Steigerung derselben bei Respirationsstörungen in Wirklichkeit nicht oder ganz inconstant auftrat. Ebenso wenig ergab die Darreichung von Natr. bicarb. oder Kalkwasser die von Andern postulirte Steigerung der Oxalsäureausfuhr und endlich erzielten auch die Versuche mit Darreichung von harnsaurem Ammonium, wie schon oben bemerkt, durchaus keine constante Aenderung in der Grösse der Oxalsäureabscheidung, so dass auch von dieser Seite für die Theorie der Oxalurie nichts Positives entnommen werden kann.

III. Cystin, Cystinurie.

Das Cystin wurde 1810 von Wollaston[4]) in einem Harnstein entdeckt und Cysticoxyd genannt.

Es enthält ausser Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff auch Stickstoff und Schwefel, welch' letzterer Bestandtheil von Baudrimont[5]) entdeckt wurde. Seine nähere Zusammensetzung ist $C_3H_7NSO_2$. Die aus Cystin bestehenden Steine sind gelblich gefärbt, von glatter Oberfläche und krystallinischem Bruch; durch Ammoniak wird es aus solchen Steinen in Lösung gebracht und krystallisirt nach Verdunsten desselben in farblosen sechsseitigen Tafeln. Aus alkalischen Lösungen wird es durch Essigsäure gefällt, während Mineralsäuren dasselbe lösen.

Nachdem das Cystin Anfangs nur als Bestandtheil seltener Blasen- und Nierensteine erkannt worden war, wurde dasselbe auch im Urin

---

[1]) l. c. S. 163.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 16. S. 499. 1875.

[3]) l. c. S. 720.

[4]) Berzelius, Thierchemie 1831, ed. Wöhler, S. 388.

[5]) Vgl. R. Willis, Krankheiten des Harnsystems, ed. Heusinger 1841. S. 122 Anmerk.

von Prout in einem Falle gefunden, wo früher ein Cystinstein mit dem Urin entleert worden war. R. Willis[1]) endlich entdeckte das Cystin gelöst in einem Urin, der vorher niemals Cystinsteine enthalten hatte. Man konnte nunmehr füglich von einer Cystinurie reden und vermuthete[2]), dass das „Blasenoxyd" bei verschiedenen Krankheiten nicht selten im Harn sich finden werde. Diese Vermuthung hat sich nicht bestätigt: die Cystinausscheidung im Urin ist immer noch eine seltene Erscheinung und sind kaum 50 Fälle davon bis jetzt beschrieben worden[3]).

Der Cystinhaltige Urin wird als gelblich-grüngefärbt geschildert, reagirt meist sauer, giebt mit Essigsäure versetzt und stehen gelassen ein weissen krystallinischen Niederschlag, der sich in Ammoniak löst und beim Verdunsten des Ammoniaks die genannten Krystalle bildet.

Als schwefel- und stickstoffhaltiger Urinbestandtheil gehört das Cystin zu den interessantesten Excretionsstoffen und sollen daher kurz die Details berührt werden, welche bis jetzt über die Cystinurie festgestellt wurden.

Die Cystinurie findet sich beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen (ungefähr 2–3 : 1), in der Jugend am häufigsten, seltener in den mittleren Jahren, anscheinend gar nicht mehr nach dem fünfzigsten Jahre. Sichergestellt ist, dass in manchen Familien mehrere Glieder an der Krankheit litten[4]); ob dies durch gemeinsame äussere Lebensverhältnisse, oder wirklich durch eine gewisse Familien-Disposition zur Krankheit bedingt war, muss dahingestellt bleiben. Die Ausscheidung des Cystins im Harn erfolgt in sehr wechselnder Stärke und kann auch zeitweise ganz sistiren. Besondere Beachtung verdient das Verhältniss der Ausscheidung der übrigen Harnbestandtheile bei der Cystinurie. Bereits älteren Beobachtern fiel in ihren Fällen die Verminderung der Harnsäureexcretion auf[5]), in neuerer Zeit ist diese Thatsache von Ultzmann[6]) und Niemann bestätigt worden, während Löbisch[7]) und Ebstein in ihren gut beobachteten Fällen normale Mengen Harnsäure im Urin fanden.

---

[1]) l. c. S. 121.

[2]) s. Prout, Magenkrankheiten etc. 1843. Uebers. v. Krupp, S. 87.

[3]) Literatur s. Beneke, Grundlinien des Stoffwechsels. 1874. S 255 und Niemann, Diss. inaug. Göttingen. S 15. — Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 18. S. 232. 1876.

[4]) Einen sehr eclatanten Fall beschreibt Toel (Liebig's Annal. Bd. 96. S 247), wo 2 Schwestern und die Mutter an Cystinurie litten; in einem Falle Ebstein's (Deutsch. Arch. f. klin. Med Bd. 23. S 138 ff. 1878) litt ein Brüderpaar an der Krankheit.

[5]) s. R. Willis, l. c. S. 121.

[6]) Wiener med. Wochenschr. 1871. S. 307. No. 14.

[7]) Wiener med. Jahrb 1877. — Liebig's Annal. 182.

Wichtiger ist das Verhältniss der Ausfuhr der Schwefelsäure und des Cystins bei der Cystinurie. Niemann fand, dass mit der Zunahme der Schwefelsäure auch die Cystinmengen im Urin proportinal zunahmen (z. B. fanden sich bei 0,065 pCt. Schwefelsäure 0,024 Cystin, bei 0,183 Schwefelsäure 0,065 Cystin); ferner geht aus den Untersuchungen von Löbisch und Niemann[1]) hervor, dass die absolute Schwefelsäureausscheidung bei der Cystinurie gegen die Norm (2,5—3.5) etwas vermindert ist, entsprechend der gleichzeitigen Ausscheidung des S haltigen Cystins, auf welches, wie die Niemann'sche Zahl ergiebt, bis zu 1/5 des mit der Schwefelsäure in dem Cystin im Harn ausgeschiedenen Schwefels treffen kann. Auch die im Verhältniss zum Stickstoff ausgeschiedene Schwefel- (bezw. Schwefelsäure-) menge ist (wenigstens in dem Niemann'schen Falle) selbst bei Einbeziehung des S haltigen Cystins entschieden vermindert (14.5) gegenüber der von Zülzer[2]) gefundenen relativen Schwefelsäuremenge im normalen Zustande (18).

Diese Thatsache redet der neuerdings von Marowsky[3]) aufgestellten Hypothese über die Beziehung der Cystinurie zu der Gallensecretion jedenfalls nicht das Wort. Marowsky beobachtete nämlich einen Fall von chronischer Acholie mit Cystinurie und stellte die Vermuthung auf, dass gewisse Beziehungen zwischen verminderter Production von Galle (und ihres S haltigen Bestandtheils, des Taurins) und der Cystinurie bestehen. Allein die oben angeführte Verminderung der relativen Schwefelsäureausscheidung durch den Urin bei Cystinurie deutet[4]) darauf hin, dass die Gallensecretion, bezw. die Schwefelausfuhr durch die Galle bei der Cystinurie im Gegentheil grösser ist, als in der Norm. Auch haben die in den letzten Jahren beobachteten Fälle durchaus Nichts ergeben, was als Ausdruck einer mangelhaften Leberfunction gedeutet werden könnte, so dass eine nähere Beziehung der Cystinurie zur Gallensecretion speciell zu dem Taurin vorderhand höchst fraglicher Natur ist. Dagegen hat Ebstein's[5]) Fall den Gedanken nahe gelegt, dass der Rheumatismus acutus mit der Cystinurie in einer gewissen ätiologischen Beziehung stehe, eine Annahme, welche seinerzeit schon von Salisbury gemacht wurde. Abgesehen von der Combination Rheumatismus und Cystinurie ist Ebstein's Fall auch wegen der gleichzeitig mit der letzteren bestehenden Albuminurie bemerkenswerth, zumal Cystinurie und Eiweissausscheidung in genanntem Fall nach einiger Zeit gleichzeitig verschwanden.

[1]) Niemann's Kranker schied aus pro die (Mittelzahl aus 2 Tagen): Cystin 0,509, Schwefelsäure 1,82, Harnstoff 33,09, Harnsäure in Spuren. Löbisch's Kranker (in 10 Tagen): Cystin 0,393, Schwefelsäure 2,44, Harnstoff 33,28, Harnsäure 0,54.

[2]) Lehrb. d. Harnanalyse. 1879. S. 105.

[3]) Deutsch. Arch. Bd. 4. S. 449. 1867.

[4]) s. Zülzer, l. c. S. 105.

[5]) l. c. Fall II.

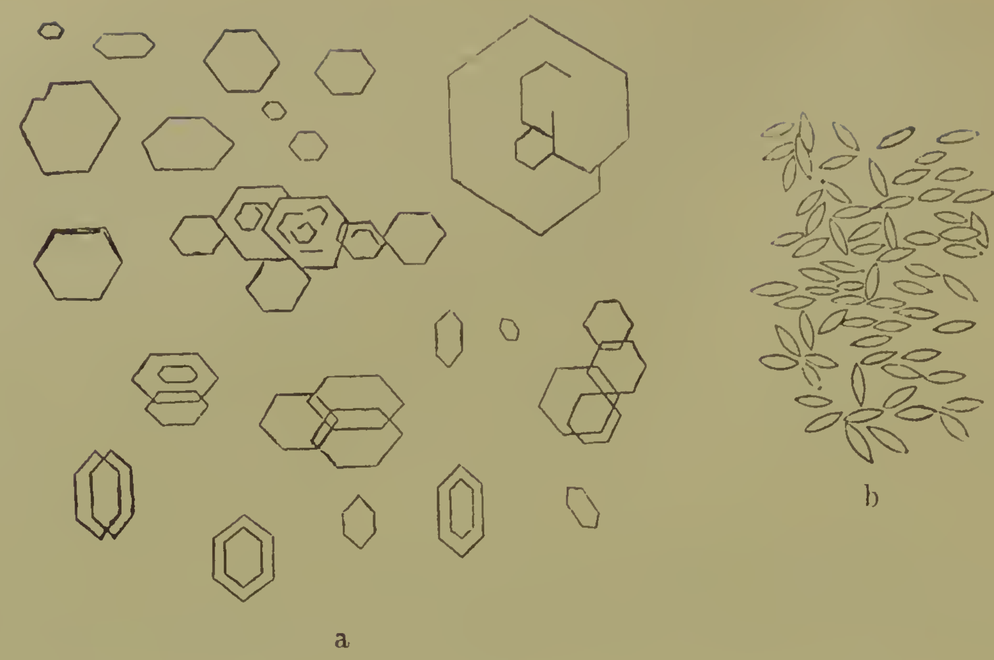


Fig. 31.
a Krystalle von Cystin nach Robin. b Krystalle von Xanthin.

IV. Xanthin.

Aehnlich dem Cystin bildet das Xanthin einen seltneren Bestandtheil von Harnsteinen. Entdeckt wurde es in einem Harnstein 1817 von Alex. Marcet[1]) und xanthic oxyde genannt. Später analysirten Wöhler und Liebig[2]) einen Xanthinstein und fanden, dass die Zusammensetzung des Xanthins ($C_5H_4N_4O_2$) sich von derjenigen der Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$) nur durch das Fehlen eines Atoms Sauerstoff unterscheide und schlugen daher für den Stoff den Namen „Harnoxyd" vor. Schon R. Willis vermuthete, dass, wie das Cystin bei Cystinsteinen und auch bei Fehlen eines Concrements zuweilen gelöst im Urin nachgewiesen wurde, auch das Xanthin bei näherer Nachforschung im Urin in Lösung oder als Sediment sich finden werde. Diese Vermuthung hat sich seither bestätigt. Man fand das Xanthin im normalen Harn gelöst, wenn auch in sehr geringer Menge (Neubauer[3]) erhielt aus 300 Liter etwa 1 Grm.) und ausserdem entdeckte Bence Jones[4]) im Urin eines Knaben, welcher Jahre vorher an Nierenkoliken gelitten hatte, ein aus Xanthin bestehendes Sediment, welches in wetzsteinförmigen Krystallen unter dem Mikroskop erschien, auf den Filter gesammelt und mit Alcohol gewaschen in Alkalien leicht, in Salzsäure und Wasser ebenfalls löslich war. Der bei An-

---

[1]) Marcet, an essay etc. London 1817. s. 2.

[2]) Poggendorff's Annal. Bd. 41. 1836. S. 393.

[3]) Anleitung zur Harnanalyse. 5. Aufl. S. 22, wo auch die Darstellungsmethode angegeben ist.

[4]) Journ. of the chem. Soc. Vol. 15. 1862. — Schmidt's Jahrb. Bd. 120. S. 287.

wesenheit des Sediments trübe, dunkle Urin hellte sich beim Erhitzen auf.

Eine bedeutende Vermehrung der Xanthinabscheidung (bis 0,4 Grm. pro Liter) wollen E. Dürr und A. Stromeyer[1]) nach dem Gebrauch von Schwefelbädern beobachtet haben.

V. Leucin und Tyrosin.

Das Leucin 1818 von Proust im faulen Käse entdeckt, dann von Braconnot[2]) durch Behandlung des Fleisches mit Schwefelsäure erhalten und Leucin genannt, später als Product der Fäulniss von Eiweissstoffen constatirt, wurde ein für den Arzt höchst interessanter Körper, als Frerichs und Städeler[3]) 1854 dasselbe zugleich mit dem das Leucin in seinem Auftreten so gewöhnlich begleitenden Tyrosin im Harn von Typhus- und Variolakranken fanden. Besonders reichliche Mengen ergab die Untersuchung des Harns einer Patientin mit acuter gelber Leberatrophie[4]), während in dem betreffenden Urin Harnstoff fehlte.

In der Kälte setzte sich ein grüngelber Niederschlag ab, welcher aus Tyrosin (bezw. Leucin?[5]) bestand. Nach geringem Verdunsten vermehrte sich das Tyrosinsediment beträchtlich; beim vollständigen Verdunsten eines Urintropfens blieb ein Rückstand, welcher lediglich aus Leucin- und Tyrosinkrystallen bestand.

Die beim Verdunstenlassen des leucinhaltigen Urins auskrystallisirenden Leucinmassen präsentiren sich unter dem Mikroskop als scharf contourirte, mehr oder weniger braun gefärbte Kugeln mit concentrischen Ringen und feinen radienartig verlaufenden Nadeln. Auf 170° in einer offenen Glasröhre vorsichtig erhitzt, sublimirt das Leucin, ohne vorher zu schmelzen, in flockigen Massen, mit Salpetersäure auf einem Platinblech vorsichtig abgedampft und mit ein Paar Tropfen Natronlauge erwärmt giebt es einen ölartigen, auf dem Platinblech adhäsionslos herumrollenden Tropfen (Scherer). Das Tyrosin ist unter dem Mikroskop ausgezeichnet durch äusserst feine lange Krystallnadeln, welche sich gewöhnlich zu radiären Doppelgarbenbüscheln vereinigen (Fig. 32).

Die Frerichs'sche Entdeckung des Erscheinens von Leucin und Tyrosin im Harn von Kranken mit acuter gelber Leberatrophie ist seither vielfach bestätigt worden, so dass darüber kein Zweifel bestehen kann, dass in der Mehrzahl der Fälle jener Krankheit der Harn Leucin und Tyrosin enthält. Andererseits ist Leucin sowohl als Tyrosin in einer Anzahl von sicher constatirten acuten Atrophieen der

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 134. S. 45—52. — Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1865. S. 340.

[2]) Berzelius, Thierchemie. S. 689.

[3]) Müller's Arch. 1854. S. 382. — Wiener med. Wochenschr. 1854. S. 465.

[4]) Müller's Arch. 1856. S. 47.

[5]) s. Frerichs, Leberkrankheiten. Fig. 32 a_1.

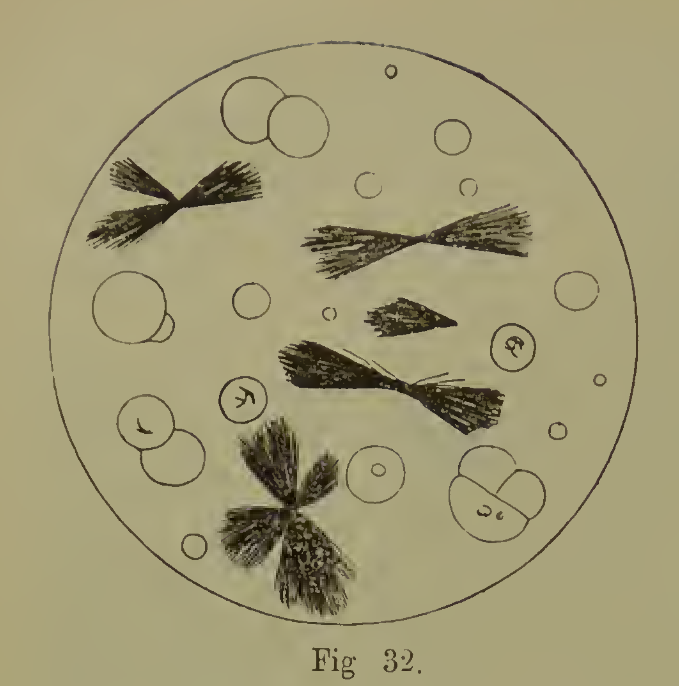


Fig. 32.
Krystalle von Leucin und Tyrosin.

Leber im Harn vergeblich gesucht worden[1]). Das letztere gilt in noch viel höherem Grade für den Harn von Kranken, welche an schweren Typhen und Variola leiden. Schon kurz nach der Entdeckung von Frerichs bemühte sich Hoppe[2]) und ebenso Folwarczny[3]) vergeblich, in solchen Fällen Leucin oder Tyrosin im Urin nachzuweisen; das Auftreten der beiden Stoffe im Harn bei Typhen und Variola muss nach dem was vorliegt. entschieden als grösste Seltenheit oder als zweifelhaft bezeichnet werden, ebenso ihr Vorkommen bei anderen Krankheiten, wo sie sonst gefunden wurden, so bei Rotz (Folwarczny[4]) und der acuten Phosphorvergiftung (Wyss u. A.[5]). Bei letzterer Krankheit kann im Gegentheil gerade das spärliche Vorkommen oder Fehlen des Leucins und Tyrosins im Harn im Gegensatz zu den reichlichen Funden bei der acuten Leberatrophie, differentialdiagnostisch mitverwerthet werden (Schultzen und Riess[6]).

In einem Falle von acuter Phosphorvergiftung dagegen mit bedeutender Verkleinerung der Leber fand Fränkel[7]) Tyrosin massenhaft im Harn, was vielleicht gerade mit der in jenem Fall coincidirenden Leberatrophie in Zusammenhang zu bringen ist.

Nachdem das Interesse für das Vorkommen des Leucins und Tyrosins im lebenden Organismus durch die Entdeckung Frerichs erweckt worden war, nachdem durch diesen bedeutungsvollen Fund bewiesen war, dass Stoffe, welche bis dahin nur künstlich durch stark-

---

[1]) z B. Baader u von Winiwarter (Wiener medic Wochenschr. 1870. S. 1404). — Steiner (Jahrb. f. Kinderkrankh. Bd. 4. S. 428) u A.

[2]) Deutsche Klinik. 1858 S. 498.

[3]) Zeitschr. d. Ges. der Wiener Aerzte. N F. 1858. S. 801. Vgl. dagegen die positiven Angaben Lehmann's und Griesinger's (dessen Infectionskrankheiten. 2. Aufl. S. 221) über das Vorkommen von Leucin und Tyrosin im Harn von Typhuskranken.

[4]) Ibid.

[5]) Wyss, Schweizerzeitschr Bd. 3. S. 321, cit. sub 7. — Ossikovszky, Wiener med. Presse 1870. No. 50. 51. — Reichard in einem Fall meiner Klinik (Berichte aus der Jenaer Klinik. S. 81. Erlangen 1875).

[6]) Charité-Annal. Bd. 15. 1869.

[7]) Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 265.

wirkende Reagentien auf thierische Stoffe, oder als Producte der Fäulniss der letzteren erhalten werden konnten, im Stoffwechsel des thierischen Organismus spontan auftreten können, wurden von den verschiedensten Forschern Untersuchungen über die Natur und die Genese des Leucins im Thier- und Pflanzenorganismus angestellt. Man überzeugte sich, dass der normale Harn jene Stoffe nie enthält, dass dagegen das Leucin bei sorgfältigem Ausschluss von Fäulniss sich nachweisen lässt in der Milz, den Lymphdrüsen, der Leber und Pancreasdrüse, während Tyrosin normaler Weise hier nicht vorkommt (Radziejewski [1]). Ausserdem wurden Leucin und Tyrosin als regelmässige Producte der verdauenden Einwirkung des Pancreas auf Eiweissstoffe zuerst von Kühne [2]) erkannt. Endlich wies von Gorup-Besanez [3]) das Leucin auch im pflanzlichen Organismus nach, nämlich in den Keimen der Wicken neben Asparagin, während zu gleicher Zeit Radziejewski und Salkowski [4]) die Bildung von Asparaginsäure bei der Verdauung von Eiweissstoffen (speciell des Fibrins durch den Pancreassaft) entdeckten.

Dass das Leucin aus den Proteinstoffen im Körper gebildet wird, ist unzweifelhaft, da diese bei der Einwirkung der verschiedensten Agentien Säuren, Alkalien, Fäulniss Leucin liefern und dasselbe zu den normalen Verdauungsproducten der Albuminstoffe zählt. Dass Leucin aber, im Körper gebildet, weiter verwandelt wird, ist ebenso sicher, da es, wie oben bemerkt, in den normalen Excreten nicht erscheint. Fütterungsversuche mit Glycocoll und Leucin [5]) haben nun, wie in Theil I. § 66 und 67 ausführlich erörtert ist, eine entschiedene Harnstoffvermehrung im Harn ergeben und lag daher der Gedanke nahe, dass das Leucin als eine Vorstufe des Harnstoffs anzusehen sei.

Da nun das Auftreten von Leucin und Tyrosin in grösseren Mengen eigentlich nur bei der acuten gelben Leberatrophie beobachtet wurde, also in einer Krankheit, wo in relativ kurzer Zeit das Leberparenchym zu Grunde geht und die specifische Function der Leber aufhört, so würde daraus gefolgert werden können, dass für gewöhnlich die Umbildung jener Amidosäuren in Harnstoff durch Vermittelung der Leber vollzogen und beim Schwunde des Organs in jener Krankheit aufgehoben sei. Für die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme spräche der Umstand, dass die Harnstoffausscheidung bei der acuten gelben Leberatrophie bis auf Null oder ein Minimum reducirt sein kann. Indessen sind auch Fälle beobachtet, wo jene Reduction der Harnstoffausscheidung ausblieb, so zweifellos in dem Fränkel'schen

[1]) Vergl. speciell dessen Arbeit, Virchow's Archiv. Bd. 36. S. 20.

[2]) Virchow's Archiv. Bd. 39. S. 130.

[3]) Bericht der deutschen chem Ges. 1874. Bd. 7. S. 146 u. 569.

[4]) Ibidem. S. 1050.

[5]) Schultzen und Nenki. Zeitschrift für Biologie. Bd. 8. S. 124. 1872. — Bretschneider, Diss. inaug. Königsberg 1876.

Falle von Phosphorvergiftung mit Leberatrophie[1]), wo der Harnstoff nach der Bunsen'schen Methode bestimmt wurde.

Trotzdem ist es vorderhand gewiss das Plausibelste, anzunehmen, dass im Harn von Kranken mit acuter gelber Leberatrophie Leucin und Tyrosin deswegen in der Regel ausgeschieden werden, weil eine Weiterumbildung jener Stoffe durch die Functionsunfähigkeit der Leber unmöglich geworden ist. Ob diese Umbildung einzig und allein im Sinne des regressiven Stoffwechsels, also zum Harnstoff geschehen sollte, ist damit noch nicht ohne Weiteres gesagt. Es wäre auch möglich, dass in der Norm das der Leber von anderwärts her zugeführte Leucin wenigstens zum Theil zur Synthese benutzt wird, nämlich zum Ersatz des verbrauchten Gewebeeiweisses. Dafür spräche die Thatsache, dass die Vermehrung der Harnstoffausscheidung bei Fütterungen mit Leucin doch nicht entsprechend ist der verfütterten Leucinmenge und fernerhin die Analogie mit den neuerdings entdeckten chemischen Vorgängen bei der Keimung von Pflanzen, wonach die dabei auftretenden Spaltungsproducte der Eiweissstoffe (Asparagin, Leucin und Tyrosin) sich durch Aufnahme von Kohlehydraten zu Eiweiss reconstruiren. Dass im Stoffwechsel des gesunden menschlichen Organismus gerade in der Leber eine solche Synthese des Leucins erfolgen könnte, wäre bei dem stetigen Vorrath an stickstofffreiem Material in der Leber, der Stätte der Glycogenbildung, gewiss am wenigsten verwunderlich und begriffe sich auf der anderen Seite leicht, dass beim Zugrundegehen jenes Organs und seiner Function in der acuten gelben Leberatrophie das Leucin, ohne in Eiweiss zurückverwandelt werden zu können, im Harn zur Ausscheidung käme.

VI. Hippursäure.

So lange die Hippursäure in geringen Mengen im Harn enthalten ist, bleibt sie grösstentheils wohl als hippursaures Natrium und Calcium in Lösung; erst wenn der Gehalt des Harns an Hippursäure ein bedeutender ist, erscheint sie im Sediment[2]).

Sie präsentirt sich in Form feiner Nadeln oder rhombischer Prismen und Säulen, deren Enden in 2 oder 4 Flächen auslaufen; die Krystallform, in der sie zur Ausscheidung kommt, hat zuweilen Aehnlichkeit mit derjenigen der phosphorsauren Ammoniak-Magnesia, sie ist aber leicht von letzterer zu unterscheiden, dadurch, dass sie bei Zusatz von Salzsäure nicht verschwindet. Letztere Säure kann auch benutzt werden, um bei nicht sedimentirenden hippursäurereichen Harnen die Hippursäure durch Versetzen des (am besten vorher zu Syrupconsistenz eingedampften) Urins mit etwas Säure in Krystallen zur Abscheidung zu bringen. In kaltem Wasser und Aether ist sie schwer, in heissem Wasser und Alcohol leicht löslich,

[1]) s. o. l. c.

[2]) Einen Fall von Sediment aus freier Hippursäure bestehend theilt da Silva Amado mit. Canstatts Jahresber. 1868. Bd. 2. S. 222.

wird sie mit überschüssiger Salpetersäure zur Trockne gebracht und erhitzt, so entwickelt sich ein bittermandelölartiger Geruch nach Nitrobenzol.

Die Hippursäure $C_9H_9NO_3$ ist eine gepaarte Säure — Benzoylglycocoll $\left(\begin{matrix}CH_2NH_2\\COOH\end{matrix} = \text{Glycocoll}\right)$ $\left(\begin{matrix}C_6H_5\\COOH\end{matrix} = \text{Benzoesäure}\right)$ $= \begin{matrix}CH_2NH\ .\ C_6H_5\\COOH\quad CO\end{matrix}$. Sie ist ein Bestandtheil des normalen Harns und wird als solche bis zu 1 Gramm und darüber im Tage ausgeschieden. Die in physiologischer Beziehung höchst wichtigen Fragen, welche mit ihrer Ausscheidung bei Einverleibung verschiedener aromatischer Verbindungen der Benzoesäure, Zimmtsäure, Chininsäure u. A. zusammenhängen, namentlich auch die Frage nach dem Ort ihrer Bildung etc. sind im ersten Theile eingehend erörtert worden. Es bleibt uns nur noch übrig, die pathologischen Verhältnisse der Hippursäureausscheidung näher zu betrachten.

Eine Steigerung der Hippursäureabscheidung kann erst dann als krankhaft angesehen werden, wenn die Beschaffenheit der Nahrung oder der dem Kranken etwa dargereichten Arzneistoffe das Plus der Hippursäure im Harn nicht zu erklären im Stande ist. Die einfachen Angaben über erhöhte Hippursäureausfuhr bei gewissen Krankheiten sind daher mit grosser Vorsicht zu verwerthen. Im Allgemeinen wird sie bei Gesunden gesteigert durch reichlichere Pflanzenkost, speciell durch den Genuss der Benzoesäure enthaltenden Preisselbeeren, Reines Claudes[1]) u. A. Dass dieselbe aber auch durch die Umsetzung der Gewebe im Körper gebildet werden kann, geht unzweifelhaft aus der Thatsache hervor, dass in Inanitionszuständen die Hippursäureausscheidung nicht nur nicht vermindert, sondern gesteigert erscheint. O. Schultzen[2]) fand bei einer Ausfuhrmenge von 6,6 Grm. Harnstoff und 0,07 Harnsäure nicht weniger als 1,16 Grm. Hippursäure! Wenn weiterhin damit zusammengehalten wird, dass die neueren Untersuchungen über die künstliche Zersetzung der Eiweissstoffe unter deren Producten ganz zweifellos auch verschiedene aromatische Verbindungen, speciell u. A. Benzoesäure und Bittermandelöl ergeben haben, dass fernerhin nach E. und H. Salkowski[3]) die Pancreasfäulniss der Eiweissstoffe Phenylpropionsäure liefert und diese selbst im Organismus in Hippursäure übergeht, so gewinnt die Ansicht, dass die im Harn ausgeschiedene Hippursäure auch der Zersetzung von eiweisshaltigem Material ihre Entstehung verdanken kann, ausserordentlich an Wahrscheinlichkeit, zumal auch das Glycocoll unter den bei der Zersetzung von Körpergewebetheilen, speciell der Leimsubstanzen auftretenden Stoffen erscheint.

Gehen wir mit diesen Voraussetzungen an die Beurtheilung der Hippursäureausscheidung in Krankheiten, so ist das, was bis jetzt über den Gegenstand vorliegt, höchst dürftiger Natur.

Kurz nach der Entdeckung der Hippursäure durch Liebig, 1829,

[1]) Duchek, Prager Vierteljahrsschr. 1854. Bd. 43. S. 25.

[2]) Arch. f. Anat. u. Phys. 1863. S. 25. 38.

[3]) Deutsch. chem. Ges. Ber. 1879. 653.

fand Lehmann[1]), 1835, die Säure im diabetischen Urin und ist dieser Fund seither mehrfach bestätigt worden. Da aber die Hippursäure ein normaler Harnbestandtheil ist, so haben natürlich nur die Angaben über ihr Vorkommen im diabetischen Urin Werth, welche sich auf eine abnorm grosse Ausfuhr der Säure im Diabetes mellitus beziehen. In diesem Sinne ist der Befund W. Wicke's[2]) erwähnenswerth, welcher in einem Falle von Diabetes so reichliche Hippursäureabscheidung constatirte, dass bereits der nicht eingedampfte Harn bei Zusatz von Salzsäure die Säurekrystalle abschied. Im Gegensatz zu dieser Angabe fand Weismann[3]) entschieden weniger Hippursäure, als beim Gesunden. Wenn man weiter bedenkt, wie wechselnd die Ausscheidung der fraglichen Säure schon beim Gesunden ist, von welchem Einfluss auf dieselbe vor Allem die Art der Nahrung ist und endlich wie wenig Anspruch auf Genauigkeit die quantitative Bestimmung der Hippursäure machen kann, bezw. bis vor Kurzem machen konnte[4]), so müssen wir die Frage, ob bei Diabetes abnorm viel Hippursäure im Urin erscheint, vorderhand zweifelhaft lassen, bis obige Punkte berücksichtigende Untersuchungen in grösserer Zahl vorliegen.

Nicht besser steht es mit einer zweiten Angabe Lehmann's[5]), dass im Urin bei fieberhaften Krankheiten am meisten Hippursäure zu finden sei. Die oben ausgeführte Möglichkeit, dass die Hippursäure ihre Entstehung im Körper jedenfalls bis zu einem gewissen Grade dem Zerfall von eiweisshaltigem Material verdankt, verleiht dem Lehmann'schen Befund Bedeutung und Wahrscheinlichkeit. Allein abgesehen davon, dass derselbe an verschiedenen Fieberkranken nicht bestätigt werden konnte[6]), reden auch die neuesten experimentellen Untersuchungen von Weyl und v. Anrep[7]) einer Vermehrung der Hippursäureausscheidung im Fieber nicht das Wort; dieselben fanden nämlich, dass Kaninchen und Hunde im Verlaufe des künstlich erzeugten Fiebers weniger Hippursäure ausschieden, als im normalen Zustande, während im Gegensatz dazu die im Harn erscheinende Menge freier, nicht gebundener Benzoesäure bedeutend zunahm.

Besonderes Interesse erregte seinerzeit die Beobachtung W. Kühne's[8]), dass in zwei Fällen von Icterus keine Spur von Hippursäure aufzufinden war, trotzdem einem der Kranken 15 Grm. Benzoesäure einverleibt waren. Es schien darnach, als ob beim Icterus kein Gly-

[1]) Journ. f. pract. Chem. 1835. Bd. 6. S. 113.

[2]) Henle-Pfeuffer's Zeitschr. N. F. Bd. 7. S. 311.

[3]) Ibid. 3. R. S. 321. 1858.

[4]) s. Schmiedeberg u. Bunge, Arch. f. exper. Path. Bd. 6. S. 233. 1876.

[5]) Physiol. Chem. Bd. 1. S. 203.

[6]) Weismann, l. c.

[7]) Weyl u. von Anrep, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. N. 11. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4. Heft 3.

[8]) Virchow's Arch. Bd. 14. S. 310. 1858.

cocoll mehr in der Leber gebildet werde; denn dass das von der Leber gelieferte Glycocoll in jenem Organ, resp. im Blut innerhalb der Lebergefässe zur Paarung verwendet werde, ging aus den Versuchen von Kühne und Hallwachs[1]) hervor, denen zu Folge Einspritzung von benzoesaurem Natron in den grossen Kreislauf einen benzoereichen, Injection in eine Pfortaderwurzel einen hippursäurereichen Urin gab, während die Exstirpation der Leber von Katzen bewirkte, dass Benzoesäure, durch die Schlundsonde den Thieren beigebracht, ungebunden im Harn erschien. Die stricte Beweiskraft dieser Versuche und der daraus gezogenen Schlüsse ist theils widerlegt, theils im Laufe der Zeit geschmälert worden, indem von Hoppe[2]) im icterischen Harn neben Cholalsäure und Taurocholsäure auch die Glycocholsäure nachgewiesen und von Neukomm[3]) und später von Schultzen[4]) Hippursäure im Harn von Icterischen vor und nach Benzoesäuregenuss gefunden wurde.

Ausserdem zeigten neuerdings Schmiedeberg und Bunge[5]), dass wenigstens der Frosch ohne Leber bei Injection von benzoesaurem Natron Hippursäure zu bilden im Stande ist und weiterhin, dass vielmehr die Nieren diejenigen Organe sind, in welchen vorzugsweise die Bildung der Hippursäure, bezw. die Paarung der Benzoesäure und des Glycocolls sich vollzieht, wenn sie auch bei verschiedenen Thieren nicht als der alleinige Ort der Synthese der Hippursäure angesehen werden können. Speciell ist es Schmiedeberg und Bunge gelungen, die Paarung von Benzoesäure und Glycocoll noch in ausgeschnittenen Nieren zu Stande zu bringen, wenn sie durch dieselben sauerstoffhaltiges, mit jenen Stoffen versetztes Blut durchleiteten. Damit ist von selbst das Interesse auf die Frage hingelenkt, wie sich die Hippursäurebildung bei pathologisch veränderten Nieren verhält. Der fragliche Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure wurde denn auch kurz darauf von Jaarsveld und Stockvis[6]) studirt. Dieselben fanden, dass das Vermögen des menschlichen Organismus, die genossene Benzoesäure als Hippursäure auszuscheiden, bei gewissen Nierenaffectionen reducirt ist.

In einem Fall von Stauungsniere und bei 3 Fällen von Nierenschrumpfung war zwar nach Benzoesäuregenuss nur gebundene Säure nachzuweisen (es muss also geschlossen werden, dass bei diesen Affectionen, gerade so wie im normalen Zustand die Hippursäureausscheidung nicht beeinträchtigt ist). Dagegen war dieselbe reducirt in 2 Fällen von Amyloidentartung der Niere,

---

[1]) Göttinger gelehrte Nachrichten 1857, Mai. S. 129.
[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1863. S. 337.
[3]) Frerichs, Leberkrankh. Bd. 2. S. 537.
[4]) Dubois-Reichert's Arch. 1863. S. 204.
[5]) Arch. f. exper. Path. Bd. 6. S. 233.
[6]) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 10. S. 268 ff.

gänzlich aufgehoben (d. h. die eingenommene Benzoesäure erschien ganz und gar als Benzoesäure wieder, während Hippursäure fehlte) in 1 Fall von acuter und 1 Fall von chronischer parenchymatöser Nephritis; in 2 Fällen von parenchymatöser Nephritis war die Hippursäureausscheidung zwar nicht ganz sistirt, aber doch bedeutend beeinträchtigt. Diese klinischen Thatsachen wurden durch das Resultat einer experimentellen Untersuchung bestätigt, welche ergab, dass bei Kaninchen die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss beträchtlich reducirt oder ganz aufgehoben wird, wenn bei diesen Thieren durch subcutane Glycerininjection Hämoglobinurie und die damit einhergehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Niere künstlich erzeugt werden.

Ausserdem aber fanden Jaarsveld und Stockvis, dass im menschlichen Organismus nicht nur Benzoesäure und Glycocoll zu Hippursäure verbunden werden, sondern auch dem Körper einverleibte Hippursäure unter Umständen zerlegt wird, so dass freie Benzoesäure im Harn erscheint. Allerdings scheint diess beim gesunden Menschen nicht der Fall zu sein, wohl aber erfolgte eine theilweise Zerlegung in einem Fall von parenchymatöser und amyloider Nierenaffection. Man kann daher aus der Ausscheidung der Benzoesäure im Harn nicht ohne Weiteres auf eine mangelhafte Hippursäurebildung schliessen, da jene Benzoesäuremengen auch aus einer nachträglichen Spaltung der bereits gebildeten Hippursäure stammen können. Vergleicht man dagegen die procentischen Verhältnisse zwischen freier und gebundener Säure nach Einführung der Benzoesäure mit dem Verhältniss nach Hippursäuregenuss in ein und demselben Fall, so lassen sich hieraus mit grosser Wahrscheinlichkeit Schlüsse auf die Hippursäurebildung machen. Darnach schien es denn doch, als ob in den betreffenden Nierenaffectionen die Hippursäurebildung in den Nieren beeinträchtigt ist. In einem Falle von Amyloiddegeneration blieb beispielsweise die Zerlegung der Hippursäure ganz aus, während bei Benzoesäuregenuss nur 38 pCt. Benzoesäure den Körper als gepaarte Säure verliessen.

Im Grossen und Ganzen stand bei Nierenaffectionen die Intensität der Albuminurie mit derjenigen der Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss im umgekehrten Verhältniss.

Aus dem Voranstehenden erhellt wohl zur Genüge, wie schwierig die Deutung veränderter Verhältnisse der Hippursäureausscheidung in Krankheiten überhaupt ist und wie verkehrt es wäre, aus dem Wenigen, was bis jetzt darüber bekannt ist, allgemeine Schlüsse zu machen. Im Gegentheil lohnt es kaum der Mühe, anzuführen, dass in dieser oder jener Krankheit die Hippursäureausscheidung angeblich das eine oder andere Mal vermehrt gefunden worden ist u. Ae., so lange nicht grosse Reihen von Untersuchungen mit Berücksichtigung aller oben genannten Factoren angestellt sind. Der Erwähnung werth ist vielleicht, dass Lawson[1]) im Harn der Tropenbewohner durchgehends sehr reichliche Hippursäureausscheidung beobachtete.

---

[1]) Brit. Rev. Bd. 28. S. 483. — Schmidt's Jahrb. Bd. 120. S. 21.

VII. Calciumsulfatsediment.

In sehr seltenen Fällen scheidet sich im Urin ein weisses Sediment aus, welches aus Gypskrystallen besteht. Bis jetzt liegen nur zwei Fälle von Gypssedimentbildung in der Literatur vor.

Der eine Fall, von W. Valentiner[1]) 1863 beobachtet, betraf einen 14jährigen anämischen Knaben, welcher mehrmals die Woche einen saueren weisslichtrüben Urin ausschied mit einem voluminösen, Drusen wasserheller breiter Gypsprismen enthaltenden Sediment. Die Menge des im Sediment von 1000 Ccm. Urin enthaltenen Gypses betrug ca. 1 Gramm.

Den zweiten Fall beobachtete P. Fürbringer[2]). Der heruntergekommene Kranke mit chronischer Myelitis behaftet, entleerte ebenfalls ein voluminöses weisses Sediment in stark saurem Urin, das aus Nadeln und farblosen Prismen von schwefelsaurem Kalk bestand. Die Menge des im Tage abgeschiedenen Gypssediments betrug 0,2—0,5. Die Sedimentbildung dauerte mehrere Wochen lang, um dann aufzuhören. Anfangs waren die Krystalle gleich im frischen Urin enthalten, später, als das Sediment rapid schwand, fielen die Nadeln erst mit dem Erkalten des Harns aus, entsprechend den Löslichkeitsverhältnissen des Gypses, der seine grösste Löslichkeit bei 32—41° zeigt. Die Schwefelsäureausscheidung sowohl als Kalkausscheidung war abnorm vermehrt, übrigens ganz in gleicher Weise während der Zeit der Gypsausfuhr als nach derselben.



Fig 33.
Gypskrystalle nach P. Fürbringer.

Die Gypskrystalle bilden farblose Prismen in Form von feinen Nadeln bis zu langgestreckten, durch schiefe Endflächen characterisirten Tafeln mit allen möglichen Uebergangsstufen und in verschiedenster Anordnung (Garben, Rosetten etc.), s. Fig. 33. Essigsäure und Schwefelsäure lassen die Krystalle unter dem Mikroskop ganz, Salzsäure fast ganz intact, Salpetersäure löst sie theilweise; ihre chemische Analyse ergiebt als Bestandtheile Schwefelsäure und Kalk.

Da sowohl die Schwefelsäure als der Kalk während der Sedimentbildung in dem Falle von Fürbringer nicht in grösserer Menge erschienen, als in der Zeit nach dem Verschwinden des Sediments, so kann die Ursache der Gypskrystallabscheidung nicht in veränderten Bildungsverhältnissen jener Stoffe gesucht werden; sie besteht vielmehr nach Fürbringer's Annahme in der Verminderung der Alkali-

[1]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1863. S. 913.

[2]) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 20. S. 511.

basen, indem diese zur Sättigung der gesammten Schwefelsäure nicht ausreichen, welche letztere dann sich mit dem in abnorm grosser Menge vorhandenen Calcium verbinden würde. Die Reaction des Urins war in der Zeit der Sedimentbildung auffallend stark sauer.

Uebrigens findet sich auch im normalen Harn nach Fürbringer wahrscheinlich constant Gyps (auf 1/4 Liter Harn schätzungsweise einige Milligramme), so dass das Erscheinen von Gypskrystallisation im Harn lediglich eine unter pathologischen Verhältnissen auftretende quantitative Anomalie der Gypsausfuhr darstellte.

Während die bis jetzt beschriebenen Sedimente vorwiegend nur in saurem Urin angetroffen werden, finden sich die nunmehr folgenden Sedimente nur im alkalischen Urin, zum Theil auch im neutralen oder ganz schwach sauren Harn. Es sind dies diejenigen Salze, welche zu ihrer Lösung der Anwesenheit freier Kohlensäure oder des sauren Mononatriumphosphats im Harn bedürfen, und welche ausfallen, sobald aus irgend welchem Grunde die durch die genannten Substanzen saure Reaction des Harns abgestumpft, bezw. in die alkalische verwandelt wird. Ehe wir daher zur Beschreibung der einzelnen im alkalischen Urin vorkommenden Harnsedimente übergehen, soll kurz der Factoren Erwähnung geschehen, welche zu ihrer Ausscheidung, bezw. zur Alkalescenz des Urins speciell unter pathologischen Verhältnissen Veranlassung geben.

Die normale Reaction des Harns ist die saure; der Säuregrad des normalen Urins ist aber sehr wechselnd, auch kann die saure Reaction selbst in den Grenzen des gesunden Lebens zeitweise in die alkalische umschlagen[1]). Dies ist dann der Fall, wenn Vegetabilien, welche reich an pflanzensauren Alkalien sind, in grösseren Mengen genossen werden, oder wenn pflanzensaure oder kohlensaure Alkalien als Medicamente verabreicht werden. Denn beide Salze erscheinen als kohlensaures Alkali im Harn. Diese wichtige Entdeckung ist von Wöhler gemacht, der nachwies, dass essigsaure, äpfelsaure, weinsaure und citronensaure Alkalien den Harn alkalisch machen, und dass dieser mit Säuren versetzt CO_2 entwickelt. Ausserdem ist die Abscheidung des sauren Magensafts mit einer Abschwächung bezw. Alkalescenz des Urins in der Periode der Säuresecretion der Magenschleimhaut verbunden (Bence-Jones[2]), eine Thatsache, welche durch die Versuche Görges[3]) neuestens bestätigt und von Maly[4]) und Quincke[5]) auf experimentellem Wege klargelegt wurde[6]). Was

[1]) Die ausführliche Erörterung dieser Verhältnisse findet sich in Theil I. S. 17 ff.
[2]) Philosophical Transactions 1849.
[3]) Archiv f. exper. Path. Bd. 11. S. 156. 1879.
[4]) Liebig's Annalen 1873. S. 227—272.
[5]) Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte 1874. No. 1.
[6]) Näheres hierüber s. u. spec. Theil, Magenkrankheiten.

die andern, eine Säureabstumpfung bezw. Alkalescenz des Harns bewirkenden Bedingungen betrifft, so sind dieselben theils untergeordneter, theils unsicherer Natur. So soll Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen (Klüpfel[1]), so ist nach starker Schweisssecretion der Harn alkalisch gefunden worden, ebenso nach warmen Bädern[2]), so sollen auch anämische Zustände u. A. den Säuregrad des Urins herabsetzen. Viel bedeutungsvoller und für die Bedeutung des Auftretens gewisser Sedimente von grösster Wichtigkeit ist die Thatsache, dass unter gewissen Verhältnissen so beträchtliche Mengen Ammoniak im Urin auftreten, dass die Reaction desselben alkalisch wird. Dies ist der Fall nicht nur bei der ausserhalb des Organismus eintretenden alkalischen Harngährung (s. Theil I.), bei welcher der Harnstoff in kohlensaures Ammoniak zerlegt wird, sondern auch dann, wenn schon innerhalb der Harnwege diese Zersetzung vor sich geht, so dass der Urin gleich bei seiner Entleerung ammoniakalisch-alkalische Reaction zeigt. Die gewöhnlichste Ursache der Einleitung dieses Vorgangs ist das Katheterisiren der Blase mit unreinen Instrumenten, durch welche die jene Umwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak vermittelnden Micrococcen in die Blase gebracht werden und dort die Zersetzung zu Stande bringen. Wird aber die Katheterisirung bei gesunden Individuen ausgeführt, so wird dadurch, selbst wenn dieselbe nicht mit den nöthigen Cautelen geschieht, in der Regel keine alkalische Gährung erzeugt. Sobald aber unter den Katheterisirten ein Individuum sich befindet, welches einen Blasencatarrh hat, oder welches auch nur an einer Parese der Blasenmuskulatur leidet, so entwickelt sich ganz gewöhnlich gerade bei diesem Kranken die ammoniakalische Alkalescenz des Harns, welche von da ab ständig wird und unsern therapeutischen Bemühungen unüberwindlichen Widerstand entgegensetzt. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens der Blase gegenüber den in sie eindringenden Micrococcen liegt offenbar darin, dass die eingedrungenen Bacterien durch die geschwollene gewulstete Schleimhaut, oder in Folge der mangelhaften Entleerung der Blase zurückgehalten werden und ihre Wirkung auf den Harnstoff ungehindert entfalten können, während unter normalen Verhältnissen die Einnistung der Micrococcen nicht zu Stande kommt. Die Fälle, in welchen der Katheter nicht den Weg für die letzteren abgab, sind jedenfalls äusserst selten: zuweilen mag ein in die Harnwege durchbrechender Abscess das Eindringen der Gährungspilze bedingen, sehr selten auch wohl der Schleim, welcher in Fällen von Cystitis beim Ausdrücken des letzten Tropfen Urins nicht mit herausgepresst wurde; es bleibt dann eine förmliche Schleimsäule, vom Blasenhals bis zum Orificium urethrae sich erstreckend, liegen und leistet der Einwanderung der Micrococcen von Aussen Vorschub.

[1]) Hoppe-Seyler's chem. Untersuch. Heft 3. 1868. Dagegen Sawicki, Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 285.

[2]) Vgl. dagegen die Angaben Görges, l. c. S. 168.

So kann es scheinen, als ob ganz spontan, ohne jede Communication mit Aussen, die alkalische Harngährung Platz gegriffen hätte und wäre für solche Fälle der Gedanke naheliegend, dass vielleicht die Gährungspilze aus dem Blute durch den Glomerulus in die Harnwege gelangt seien, eine Ansicht, die schon an sich höchst unwahrscheinlich ist und, wie später erörtert werden wird, auch mit den über diesen Punkt bekannten Thatsachen in Widerspruch steht.

Mag nun auf die eine oder andere Weise der Harn alkalisch geworden sein, so ist die Präcipitirung der nur im sauren Harn löslichen Salze eine einfache Folge jener veränderten Reaction. Die unter diesen Verhältnissen entstehenden Niederschläge sind: Kalksedimente verschiedener Zusammensetzung, Ammoniaksalze und Magnesiasedimente.

VIII. Kalksedimente.

Die hier in Frage kommenden Kalksalze sind die Calciumphosphate und das Calciumcarbonat (vgl. S. 264). Von ersteren finden sich das tertiäre (3 basische) und das secundäre (gewöhnliche neutrale 2 basische) Phosphat, während das primäre Phosphat $(PO_4H_2)_2Ca$ nur in stark saurem Harn in seltenen Fällen angetroffen wird und von den damit ausfallenden Harnsäurekrystallen durch seine Löslichkeit in Säuren leicht unterscheidbar ist.

Das tertiäre Calciumphosphat $(PO_4)_2Ca_3$ erscheint als feingekörnter Niederschlag, welcher von den ebenso auskrystallisirenden Uraten durch seine leichte Löslichkeit in Säuren, selbst in Essigsäure, und durch den Umstand ohne Weiteres unterscheidbar ist, dass es nur im alkalischen, jene nur im sauren Urin als Sediment erscheinen.

Das secundäre (neutrale) Calciumphosphat $PO_4CaH + 2H_2O$ krystallisirt in mehr oder weniger spitz ausgezogenen Rhomben; aggregirt bilden die oft nadelförmigen Krystalle Rosetten oder aus einzelnen nach dem Centrum spitz zusammenlaufenden Keilen bestehende Kreise. in Säuren ist das secundäre Phosphat löslich, in warmem Wasser unlöslich. Die Reaction des Harns, in welchem das Sediment vorkommt, kann alkalisch, neutral und schwach sauer sein.

Im schwach sauren Harn sind übrigens die genannten Erdphosphate gewöhnlich grösstentheils gelöst, indem sie von dem CO_2 haltigen Urin leicht aufgenommen werden. Beim Erhitzen desselben dagegen werden sie, als in Wasser unlösliche Salze, sofort mit der Austreibung der CO_2 niedergeschlagen. Es entsteht dann eine starke weissliche Trübung, welche der Albumintrübung ähnlich, von dieser aber natürlich leicht unterscheidbar ist, wenn man Salpetersäure oder sehr vorsichtig Essigsäure zusetzt, worin sich der Phosphatniederschlag vollständig löst, der Albuminniederschlag nicht.

Mit den Erdphosphaten muss beim Erhitzen auch das etwa gleichzeitig vorhandene Calciumcarbonat (vgl. S. 264) ausfallen, welches ebenfalls in dem kohlensäurehaltigen, schwach sauren Urin, wahr-

scheinlich als primäres Carbonat $(CO_3H)_2Ca$. gelöst ist und als unlösliches Calciumcarbonat beim Erwärmen mit dem Entweichen der Kohlensäure ausfällt. Von selbst ausgeschieden als Sediment erscheint das Calciumcarbonat (CO_3Ca) im neutralen oder häufiger im alkalischen Harn in Form von kleinen weissen Drusen und Kugeln, zum Theil in Bisquitform. Unter dem Mikroskop werden sie durch Salzsäure gelöst unter Entwicklung von Gasblasen.

IX. Ammoniaksalze.

Das Ammoniumsalz der Harnsäure kommt als Sediment ziemlich häufig vor. Es bildet im mikroskopischen Bilde undurchsichtige, kuglige Massen, welche gewöhnlich als Charakteristicum auf der Oberfläche feinste Spitzen zeigen, wodurch sie ein „stechapfelähnliches“ Ansehen bekommen. Versetzt man die Krystalle mit Kalilauge, so entwickelt sich Ammoniak, mit Salpetersäure und Ammoniak erhält man die oben beschriebene Murexidprobe. In heissem Wasser aufgelöst fällt das Salz beim langsamen Auskrystallisiren in Gestalt von feinsten, meist radiär gestellten Nadeln aus (Robin und Verdeil Atlas 1853. Pl. XVIII. Fig. 1.

Das Ammoniumurat findet sich als Sediment hauptsächlich gemengt mit Erdphosphaten im alkalischen Harn und ist der gewöhnliche Begleiter der sehr häufigen Krystalle von

Magnesium-Ammoniumphosphat $PO_4MgNH_4(+6HO_2)$. Dieses höchst charakteristische Sediment („Tripelphosphat“) bildet grosse durchsichtige, stark lichtbrechende Prismen, welche grosse Aehnlichkeit mit Sargdeckeln haben und deswegen gewöhnlich kurz als „Sargdeckelkrystalle“ bezeichnet werden. Sie entstehen, wenigstens in grösserer Menge, nur im zersetzten alkalischen Harn, nachdem sich der Harnstoff in kohlensaures Ammoniak umgewandelt hat; selten findet man auch im nicht ammoniakalisch riechenden Harne einzelne Tripelphosphatkrystalle. Da der normale Harn des Menschen, wie ich selbst vielfach zu bestätigen Gelegenheit hatte, eine nicht unbeträchtliche Menge (ca. 0,5 Gramm pro Tag) Ammoniak enthält, so ist die Bildung solcher Krystalle im normalen Harn, sobald derselbe alkalische Reaction zeigt, nicht ausgeschlossen. Die Ammoniakausscheidung wechselt indessen beträchtlich auch beim Gesunden, so dass sie nach meiner Erfahrung ganz gewöhnlich unter 0,04 pCt. beträgt, ja ganz fehlen kann. Bedenkt man ferner, dass nach den neuesten Untersuchungen über die NH_3ausscheidung im Urin dieselbe entsprechend der Alkalescenz des Harns abnimmt[1]), so ist es begreiflich, dass eine beträchtlichere Magnesium-Ammoniumphosphatbildung jedenfalls unter normalen Verhältnissen nicht vorkommen kann. Vielmehr zeigt das Auftreten der Tripelphosphate fast immer mit Sicherheit

[1]) J. Munk u. E. Salkowski, Virchow's Arch. Bd. 71. S. 500 und Hallervorden, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 10. S. 123.

an, dass in dem betreffenden, alkalisch reagirenden Harn abnorm grosse Mengen[1]) NH_3 enthalten sind, was erfahrungsgemäss nur durch die Zersetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak zu Stande kommt. Die Krystalle sind in heissem Wasser nicht löslich, ebensowenig in Alkalien, dagegen sehr leicht löslich in Essigsäure.

X. Magnesiasedimente.

In einem Falle von Magendilatation mit regelmässigem starken Erbrechen fand Stein[3]) stark alkalischen Urin, in welchem sich ein weissliches flockiges Sediment bildete, das aus stark lichtbrechenden weissen rhombischen Tafeln bestand. Dasselbe erwies sich als phosphorsaures Magnesium und war in seiner Krystallform ganz ähnlich künstlich erzeugten Krystallen von tertiärem Magnesiumphosphat $(PO_4)_2Mg_3$. Es bildete längliche Tafeln mit schief aufgesetzter Endkante, oder noch häufiger mit doppelt abgestumpften Ecken. Das Vorkommen dieses Salzes im Harnsediment ist jedenfalls ein höchst seltenes, indem es bedeutend löslicher als das Tripelphosphat nur im concentrirten alkalischen Urin sich ausscheidet und ausserdem bei Gegenwart von NH_3 im Harn ausschliesslich das Ammoniummagnesiumphosphat, das ungleich häufiger vorkommende der Magnesiasedimente, gebildet wird.

Da die im alkalischen Harn vorkommenden Krystalle von phosphorsaurem Ammoniummagnesiumphosphat, Magnesiumphosphat und Calciumphosphat in der Unterscheidung von einander Schwierigkeit machen können, so versuchte Stein sie durch folgende mikrochemische Reactionen näher zu characterisiren: Befeuchtet man eine Krystallprobe auf dem Objectträger mit einer Lösung von 1 Theil käuflichen kohlensaurem Ammoniak in 5 Theilen Wasser, so wird hierbei das Tripelphosphat nicht angegriffen, dagegen werden die Krystalle von Magnesiumphosphat sofort verändert, indem die durchsichtigen hellglänzenden Tafeln „matt angehaucht, nach einigen Minuten an den Rändern angefressen und auf der ganzen Oberfläche chagrinartig rauh“ werden. Nach 48 Stunden zerfallen die angefressenen Tafeln zu kleinen eckigen am Objectträger nicht haftenden Krystallen. Die Calciumphosphatkrystalle endlich werden ebenfalls angegriffen, verschwinden theilweise und bilden zahlreiche kleine Körnchen (Sphärokrystalle), welche am Glase des Objectträgers festhaften. Die Ursache der chagrinartigen Veränderung der Tafeln von Magnesiumphosphat durch die Lösung von Ammoniumcarbonat dürfte nach Stein von der allmählichen Umwandlung in Tripelphosphat herrühren.

Der alkalische Urin ist in Folge der mehr oder weniger reichlichen Abscheidung der im Voranstehenden geschilderten Sedimente gewöhnlich trüb; zeigt er unmittelbar nach der Entleerung keine Trübung, so

---

[1]) Ueber die hierbei nicht in Betracht kommenden Schwankungen der NH_3-Ausfuhr in gewissen pathologischen Zuständen s. u.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 18. S. 207. 1876. — Diss. inaug. Göttingen 1876. S. 12.

wird eine solche sofort hervorgerufen oder die vorhandene verstärkt, sobald er erhitzt wird, indem hierbei, wie oben angeführt, die CO_2 aus dem Harn ausgetrieben wird und damit das Lösungsmittel für die Erdphosphate und das Calciumcarbonat wegfällt. Lässt man den alkalischen Harn einige Zeit stehen, so bildet sich regelmässig auf der Oberfläche eine regenbogenfarben schillernde Haut und ein wolkiger Bodensatz. Die Haut besteht nach Görgens[1]) Analyse aus Calciumphosphat, der Bodensatz aus amorphen Massen von Magnesium- und Calciumphosphat nebst vereinzelten Krystallen von Tripelphosphat. Die Ursache der Hautbildung, sowie der beim Stehen sich bildenden Trübung ist zweifelsohne in dem Entweichen von CO_2 in die Luft gelegen. Durch Zusatz von Säure verschwindet die Trübung sofort und wird der Urin absolut klar, wofern er nicht zugleich Eiweiss enthält, oder, was bei dem alkalisch-reagirenden Harn so ganz gewöhnlich ist, Micrococcen, welche die Trübung des Urins mit bedingen und weder durch Säurezusatz noch Filtriren entfernt werden können. Der Harn riecht dann gewöhnlich stark ammoniakalisch und lässt sich der sehr starke Ammoniakgehalt ohne Weiteres nachweisen durch die dicken Salmiaknebel, welche beim Ueberhalten eines mit HCl befeuchteten Glasstabes entstehen, sowie dadurch, dass ein in den fraglichen Urin getauchtes rothes Lacmuspapier blau wird und beim Trocknen wieder seine ursprüngliche Farbe annimmt. Ein Tropfen solchen Urins unter das Microscop gebracht, zeigt gewöhnlich eine geradezu enorme Zahl von Micrococcen; von den Bedingungen, unter welchen dieselben im Harn vorkommen, von der Bedeutung und Entwicklung derselben wird im folgenden Abschnitte noch die Rede sein.

Organisirte Sedimente.

I. Harncylinder.

Unter den organisirten Bestandtheilen der Urinsedimente hat das Auftreten der sog. Harncylinder eine ganz besonders grosse klinische Bedeutung; wenigstens ist diesen Gebilden mehr als allen anderen die ungetheilte Aufmerksamkeit von Klinikern und pathologischen Anatomen seit den letzten 40 Jahren zugewandt worden, ohne dass es, wie gleich bemerkt werden soll, bis jetzt gelungen wäre, trotz der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand vollständige Klarheit bezüglich der Natur und Genese der fraglichen Gebilde zu erzielen. Die Entdeckung der Harncylinder im Urin erfolgte durch Henle[2]), welcher sie im Jahre 1842 zuerst im Sediment des eiweisshaltigen Urins einer Wassersüchtigen auffand. Uebrigens kommen dieselben nach seiner Angabe auch in den Nieren gesunder Menschen

[1]) l. c. S. 175.

[2]) Zeitschr. f. rat. Med. Bd. I. S. 68.

und Thiere ganz gewöhnlich vor[1]). Seitdem sind dieselben als ein fast constantes Attribut des eiweisshaltigen Urins nachgewiesen worden, wenn auch ihre Menge bei den verschiedenen Formen der Albuminurie eine höchst variable ist, indem man bald nur mit grösster Mühe den einen oder anderen Cylinder im mikroskopischen Präparat zu entdecken im Stande ist, bald das letztere mit reichlichen und vielgestaltigen Cylindern förmlich überschwemmt findet.

Das Aussehen der Harncylinder ist in den verschiedenen Fällen, wo sie im Urin erscheinen, durchaus nicht immer dasselbe, vielmehr lassen sich mehrere Formen der Cylinder von einander unterscheiden, von denen einzelne für bestimmte anatomische Veränderungen in der Niere sprechen und daher eine gewisse pathognostische klinische Bedeutung haben. Man kann im Allgemeinen folgende Hauptformen aufstellen:

1) Blutcylinder, dieselben bilden cylinderförmige Abgüsse der Harnkanälchen durch Gerinnung des in die Harnkanälchen entleerten Blutes entstanden; ihrer Genese entsprechend finden sie sich in Zuständen, welche mit Hämaturie einhergehen und bestehen aus rothen Blutkörperchen und Fibrin.

2) Die hyalinen Cylinder sind meist sehr schmal, farblos, äusserst hell und ganz homogen oder höchstens leicht gestreift, beziehungsweise punktirt. Diese letztere Eigenschaft verdanken sie der Auflagerung von fettigen Detritusmassen oder von Micrococcen. Zuweilen findet man auf den hyalinen Cylindern vereinzelte Wanderzellen oder Epithelialzellen aufliegen. Die äussere Gestalt der Gebilde ist gewöhnlich eine ganz gerade verlaufende, häufig aber auch schlangenförmig aufgewundene (siehe Fig. 34c). Unter dem Mikroskop sind sie häufig wegen ihrer Farblosigkeit und zarten Contouren schwierig zu entdecken, lassen sich aber sehr leicht durch Tinctionsmittel, besonders durch Gentianin so stark färben, dass sie mit Leichtigkeit als solche zu erkennen sind.

Ihre chemischen Eigenschaften prüft man am besten nach der Methode von Rovida[2]), indem man auf die eine Seite des mikroskopischen Präparats ein Streifchen Filtrirpapier bringt und von der entgegengesetzten Seite des Deckgläschens Wasser zum Präparat fliessen lässt, so dass ein Wasserstrom von hier zum Fliessblattstreifen erzeugt wird. Hierdurch wird der Harn des Präparates allmählich vollständig ausgespült (durch das Fehlen der Chlornatriumreaction mit Silberlösung zu constatiren) und bleiben unter dem Deckgläschen schliesslich nur die festen Bestandtheile des Urins, speciell die Cylinder zurück. Bei dieser Procedur quellen die hyalinen Cylinder immer mehr auf und werden ganz durchsichtig. Erhitzt man das Präparat auf dem heizbaren Objecttisch bis auf 60—80° Celsius, so lösen sie sich nach Rovida ganz auf. Ich kann dieses Verhalten der hyalinen Cylinder gegen die Wärme vollständig bestätigen. Man sieht bei genannter Temperatur gar nichts mehr von den Contouren derselben, indessen ist die Auflösung doch nur eine

---

[1]) Lehrb. d. Anatomie. Eingeweidelehre. Bd. 2. S. 334. 2. Aufl.

[2]) Moleschott's Untersuch. Bd. 11. S. 1—28.

scheinbare, indem durch Zusatz von Gentianin (der natürlich, soll das Präparat sich dabei nicht verrücken, nur mit grösster Vorsicht bewerkstelligt werden darf) die Contouren der Cylinder ausnahmslos wieder zum Vorschein kommen. In 6—10 pCtiger Chlornatriumsolution lösen sich die Cylinder nicht auf, sondern werden nach Rovida eher deutlicher in ihren Conturen, um bei einer Erwärmung auf 85° C. zu verschwinden. Diese chemischen Eigenschaften der Cylinder, sowie die übrigen von Rovida angegebenen Reactionen verbieten es, dieselben als einfache fibrinöse Ausgüsse der Harnkanälchen anzusehen. Sie sind vielmehr nach dem, was wir über ihre chemische Natur wissen, sicher kein unverändertes Fibrin, auch nicht geronnenes Serumalbumin oder Globulin, sondern müssen nach Rovida in chemischer Beziehung als albuminoide Massen bezeichnet werden.

3) Epithelialcylinder: Dieselben sind, wie ihr Name besagt, aus Epithelien zusammengesetzt, zeigen aber das verschiedenartigste Aussehen, je nachdem das Material, aus dem sie gebildet sind, seine ursprüngliche Epithelgestalt beibehalten oder verändert hat und kann man dementsprechend hauptsächlich 2 Arten der Epithelialcylinder unterscheiden:

1) die einfachen (unveränderten) Epithelialcylinder.
2) die metamorphosirten Epithelialcylinder.

Die einfachen bilden cylinderförmige Massen aus aneinander gereihten wohlerhaltenen Epithelien der Harnkanälchen, welche in zwei oder mehreren parallel verlaufenden Epithelsäulen angeordnet sind (Fig. 34 a). Die metamorphosirten Epithelialcylinder (Fig. 34 b) dagegen lassen ihren Epitelialcharacter nur selten deutlich erkennen, höchstens sind an den Rändern da und dort leichte Einkerbungen wahrzunehmen, welche auf ihren Ursprung aus zusammengeflossenen Epithelien hindeuten. Ihr Aussehen ist bald mehr gleichmässig körnig, bald homogen und glänzend, stark lichtbrechend, ihre Farbe gewöhnlich gelblich; im Allgemeinen sind sie viel breiter, als die hyalinen Cylinder und zeigen verschiedenartige Auflagerungen: erhaltene Epithelien aus den Harnkanälchen oder Trümmer derselben, Fettkörnchen, Micrococcen, Wanderzellen, rothe Blutkörperchen, krystallisirte oder amorphe Niederschläge von Harnsalzen. Gegen chemische Reagentien verhalten sie sich viel resistenter als die hyalinen, hellen sich namentlich weder in kaltem noch warmem Wasser auf.

Was die Entstehung der Harncylinder betrifft, so geht aus der obigen Classificirung zunächst hervor, dass über die Herkunft der Blutcylinder schon wegen ihres Aussehens und der pathologischen Zustände, unter welchen sie vorkommen, kein Zweifel bestehen kann. Sie sind nichts anders als geronnenes Fibrin mit eingebetteten Blutkörperchen. Auch die Bildungsweise der epithelialen Cylinder ist im Allgemeinen wenigstens soweit festgestellt, dass bei ihrer Genese die Epithelien die wesentlichste Rolle spielen. Die verschiedensten Forscher[1]) haben nachgewiesen, dass die Epithelien anfangs zu einer

---

[1]) ? u. A. Schachowa, l. c. — Langhans, Virchow's Arch. Bd. 76 S. 108.

feinkörnigen Masse, welche später von der Peripherie her hyalin wird, zerfallen, oder auch direct homogen werden, glasig aufquellen und ineinanderfliessen. An dieser Cylinderbildung nehmen übrigens nicht nur die Epithelien, sondern auch die weissen und rothen Blutkörperchen Theil, deren Farbstoff die dunkle

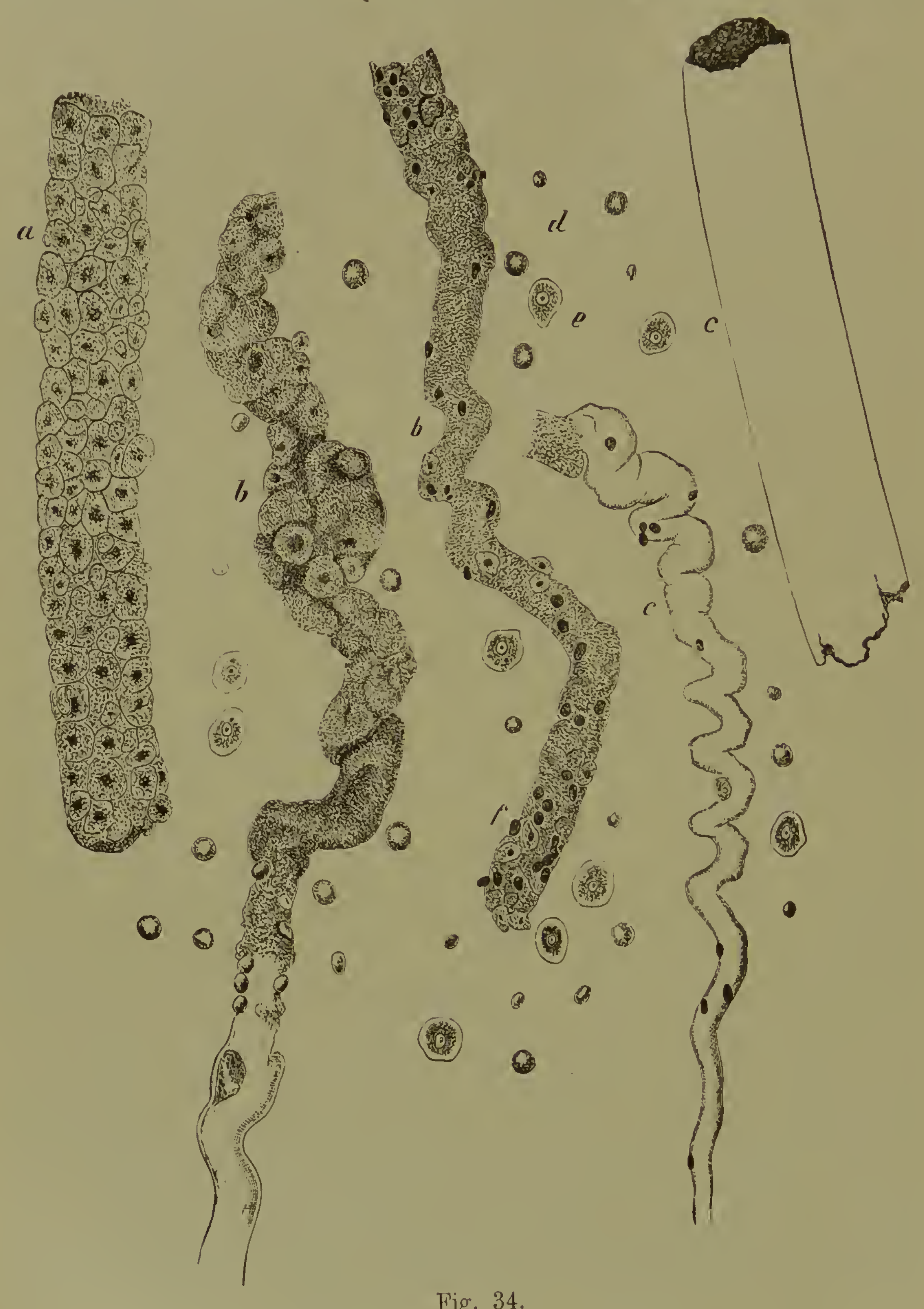


Fig. 34.

Harncylinder nach Präparaten von verschiedenen Nierenkranken. a einfache Epithelcylinder (die Epithelien ergänzt). b metamorphosirte Epithelcylinder. c hyaline Cylinder. d Wanderzellen. e einzelne Nierenepithelien. f rothe Blutzellen.

Tinction gewisser Cylinder bedingt. Später können übrigens auch solche Cylinder ganz farblos werden. Dass zur Bildung einzelner dieser Harncylinder auch die Gerinnung fibrinhaltiger Flüssigkeit durch zerfallende farblose Blutkörperchen, beziehungsweise die Coagulationsnecrose absterbender Epitelien beiträgt, dürfte kaum zweifelhaft sein. Ebenso scheinen die Epithelien selbst zuweilen hyaline Eiweisstropfen in das Lumen der Harnkanälchen austreten zu lassen, welche dann ebenfalls zum Aufbau der Cylinder mit verwendet werden.

Während bei den epithelialen Cylindern die Eiweissgerinnung in den Harnkanälchen jedenfalls eine nur untergeordnete Rolle spielt, fällt derselben bei der Bildung der hyalinen Cylinder nach den neueren Untersuchungen der Hauptantheil zu. Seit jeher hat man die Fibringerinnung als die Ursache der Entstehung der Harncylinder angesehen, ohne directe Beweise für diese Annahme zu haben. In neuester Zeit dagegen ist es gelungen, auf dem Wege des Experiments hyaline Cylinder zu erzeugen, welche einen Zusammenhang der letzteren mit den Epithelien an keiner Stelle der Harnkanälchen erkennen liessen. Weissgerber und Perls[1] und in jüngster Zeit Ribbert[2]) sahen wohlcharacterisirte hyaline Cylinder auftreten, erstere nach Einengung der Nierenvene, letzterer nach zeitweiliger Abklemmung der Nierenarterie. Ribbert fand nach letztgenannter Procedur die Harnkanälchen anfänglich mit deutlich feinkörnig geronnenem Eiweiss ausgefüllt ohne jede nennenswerthe Veränderung an den Epithelien; die geronnenen Eiweissmassen, welchen ausnahmsweise vereinzelte rothe Blutkörperchen und abgeflossene Epithelien beigemischt waren, verwandelten sich dann nach einiger Zeit in unzweifelhafte hyaline Cylinder. Dasselbe Resultat erhielt Ribbert, wenn er die Nieren durch einen thermischen Reiz in Entzündung versetzte. Nach alledem kann kein Zweifel sein, dass die hyalinen Cylinder durch die unter dem Einflusse absterbender Leukocyten stattfindende Gerinnung sich bilden. Immerhin bleibt aber das Bedenken, dass der chemische Character dieser Cylinder entschieden dagegen spricht, dass sie aus gewöhnlichem Fibrin bestehen (s. o.). Wir müssen vielmehr nothwendig annehmen, dass dieselben auf ihrem Wege vom Orte der Bildung bis zur Entleerung durch den Harn chemische Umwandlungen erfahren, welche ihre Fibrinnatur ändern. Eine solche Metamorphose des Fibrins in eine albuminoide Substanz ist aber um so eher denkbar, als es ja keinem Zweifel unterliegt, dass die ursprünglich feinkörnig geronnenen Eiweissmassen auch in morphologischer Beziehung sich wesentlich verändern. Dass auch die Epithelialcylinder zuweilen mit der Zeit rein hyalin werden, ist oben bereits erwähnt.

Die klinische Bedeutung der Harncylinder ist eine verschiedene, je nachdem dieselben reichlich oder spärlich im Harn vertreten sind und weiterhin, je nachdem nur hyaline oder auch epitheliale

[1]) Arch f. exper Path. u. Pharm. Bd. 6. S. 126.
[2]) Centralbl. f d. med. Wiss. 1879. S. 836.

Cylinder erscheinen. Spärliche hyaline Cylinder finden sich in allen Fällen von Albuminurie, welche ohne eigentliche Entzündung in der Niere zu Stande kommen, so im Fieberharn, im Stauungsharn und bei Albuminurieen, welche auf nervöse Einflüsse zurückzuführen sind. Ebenso sind diese Cylinder überwiegend häufig bei der Glomerulonephritis und Schrumpfniere, obgleich bei dieser letzten Form der Nephritis auch körnige Epithelialcylinder neben den hyalinen vorkommen. Endlich sind auch die spärlichen Cylinder, welche man bei der reinen Amyloidniere findet, meist hyalin, wenn nicht stärkere Epithelverfettungen im Verlaufe des amyloiden Processes in der Niere hinzugetreten sind. Sehr gewöhnlich aber complicirt sich das Gefässamyloid der Niere mit chronischer Entzündung, bei welcher Mischform dann ein reichliches Sediment sich absetzt, in welchem ausser den hyalinen Cylindern spärliche rothe Blutkörperchen, Leucocyten und Harncylinder der verschiedensten Art gefunden werden. Denn bei keiner anderen Form von Nierenentzündung weist das Sediment eine so grosse Zahl von Cylindern jeder Art auf, als gerade bei der chronischen Nephritis. Dieselben sind hier theils epithelial körnig glänzend, theils hyalin, bald sehr breit und lang, bald blass, bald aber auch dunkelgelblich. Daneben sind rothe und farblose Blutkörperchen, fettiger Detritus und förmliche Fettkörnchenkugeln vorhanden. Bei der acuten croupösen Nephritis endlich ist die Zahl der Cylinder ebenfalls reichlich und zwar sind es neben den hyalinen auch vor Allem einfache Epithelcylinder oder körnige Cylinder, welche mit rothen und weissen Blutkörperchen und einzelnen abgestossenen Epithelzellen im Sedimente sich vorfinden Auch förmliche Blutcylinder trifft man in Fällen an, wo der Harn bei dieser Form von Nephritis blutig roth entleert wird. Das Auftreten von einfachen Epithel- und metamorphosirten körnigen Epithelialcylindern charakterisirt den Harn bei der acuten croupösen Nephritis gegenüber den der reinen Glomerulonephritis und findet dieses Vorkommen sein pathologisch-anatomisches Substrat in dem Fortschreiten des Entzündungsprocesses auf die Epithelien der Harnkanälchen der acut-Brightischen Nieren (s. o.).

Als besonderes ätiologisches Moment für das Auftreten von Cylindern im Harn soll anhangsweise noch der Icterus angeführt werden. Nachdem dieselben früher nur als zufällige Befunde bei einzelnen Formen des Icterus gefunden worden waren, so in einem Falle von Icterus gravis von Vallin[1]) bei Abwesenheit von Eiweiss im Urin, entdeckte Nothnagel[2]), dass die Harncylinder bei jedem einigermassen intensiven Icterus im Urin erscheinen, vorausgesetzt dass er Gallensäuren enthält. Dieselben erwiesen sich meist als hyaline, selten als rein epitheliale Cylinder. Es ist möglich, dass die beim Icterus resorbirten Gallensäuren eine zur Abstossung der Epithelien führende Einwirkung auf die Niere ausüben, und so die Cylinderbildung bedingen. Interessant ist, dass der icterische Urin dabei nicht in

---

[1]) Gaz. hebd. No. 31. 1867. S. 488.

[2]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 12. S. 326.

allen jenen Fällen, wo Cylinder gefunden wurden, eiweisshaltig war, eine Thatsache, welche in den experimentellen Erfahrungen Schachowa's[1], über die Folgen der Cantharidinvergiftung ihr Analogon findet.

Eine specielle Abart von Cylindern hat Thomas[2]) als sog. Cylindroide beschrieben, welche sich vor den gewöhnlichen Cylindern durch ihre grössere Zartheit und beträchtlichere Länge unterscheiden sollen. Auch erschienen dieselben öfters zerfasert, in der Quere geknickt und um ihre Axe gedreht. Es liegt meines Erachtens kein Grund vor, diese Gebilde von den gewöhnlichen Cylindern speciell abzutrennen, zumal bei den letzteren ja Querknickungen am Rande und Axendrehungen so häufig vorkommen.

Zuweilen findet man den Cylinder zu einem Theil oder in seiner ganzen Länge spiralig aufgerollt, was selbstverständlich nicht auf seine Entstehung im Tubulus contortus hindeutet, sondern nur auf ein Hinderniss, welches er in seiner Forttreibung in den Harnkanälchen fand und das ihn zur Einknickung und Axendrehung von oben her veranlasste.

Unter die Veränderungen, welche die Cylinder erleiden können, gehört auch die amyloide Metamorphose derselben, welche in seltenen Fällen u. A. von Bartels[3]) nachgewiesen worden ist.

II. Epithelien, Schleim, Eiter, Geshwulstelemente, Spermatozoën, Pilze.

Schon bei Besprechung der Harncylinder ist erwähnt, dass neben ausgebildeten Cylindern auch einzelne Epithelien der Harnkanälchen im entleerten Harn angetroffen werden, welche theils wohlerhalten, theils fettig entartet erscheinen. Ausser diesen leicht als Nierenepithelien erkennbaren Zellen finden sich bei verschiedenen Krankheiten der Harnwege Epithelien, welche aus den Nierenbecken, den Ureteren und der Harnblase stammen; so leicht es zu erkennen ist, dass letztgenannte Epithelien nicht den Harnkanälchen angehören, so wenig ist es möglich, aus der Gestalt der betreffenden Epithelien zu schliessen, welchem speciellen Abschnitt der Harnwege das betreffende Epithel im Einzelfalle angehört.

Man hat zwar früher in der dachziegelförmigen Anordnung und der Gleichmässigkeit der im Harn entleerten Epithelmassen ein characteristisches Merkmal für die Entzündung der Nierenbeckenschleimhaut zu besitzen geglaubt, indessen ist ein solches Auftreten dachziegelförmig angeordneter Epithelien nach meinen Erfahrungen äusserst selten und ausserdem hat Ebstein[4]) aufs überzeugendste nachgewiesen, dass in der Form der Epithelien des Nierenbeckens, des Harnleiters und der Harnblase kein Unterschied besteht, dieselben vielmehr alle dem Henle'schen Uebergangsepithel angehören (vgl. Fig. 35).

Auch Epithelien der Urethra, der Vagina, der Prostata etc. können gelegentlich im Urin vorkommen.

---

[1]) l. c.

[2]) Archiv f. Heilkunde. Bd. 11 S. 130. 1870.

[3]) Nierenkrankheiten. S. 81.

[4]) v. Ziemssen's spec. Pathol. Bd. 9. 2. S. 48. 1878.

Neben den abgestossenen Epithelien ist eine nicht seltene Beimischung zum Harn der Schleim. Schon der Urin des Gesunden enthält Spuren von Schleim, entsprechend der normalen Absonderung der Schleimhaut der Harnwege. In viel bedeutenderem Grade präsentirt sich der Schleimgehalt des Urins bei der katarrhalischen Entzündung des Nierenbeckens und besonders bei Cystitis mässigen Grades; es treten dann wolkige Trübungen und ein schleimiges Sediment auf, welches einer näheren microscopischen und chemischen Untersuchung unterworfen werden kann. Unter dem Microscope zeigen sich Epithelien und Schleimkörperchen. Der filtrirte Harn giebt die chemischen Reactionen des Mucins: beim Kochen der nicht angesäuerten Lösung tritt keine Coagulation ein; Zusatz von Essigsäure scheidet sowohl in der Kälte als beim Erhitzen kleine Flocken aus, welche im Ueberschuss der Säure sich nicht lösen, Mineralsäuren machen, nur wenn sie ganz verdünnt sind, Fällung, die im Ueberschuss der Säure sich löst; bei Zusatz von Salzsäure und Ferrocyankalium tritt keine Fällung ein, ebensowenig durch Sublimatlösung.

Im Gegensatze dazu treten im Urin, welcher Eiter enthält, bei der chemischen Untersuchung stets auch die Reactionen des im Eiterserum enthaltenen Eiweisses auf, speciell eine Fällung beim Kochen, bei Zusatz von Sublimat und von Ferrocyankalium zu der salzsauren Lösung. Diese Eiweissreaction ist aber, wenn nicht zugleich Albuminurie aus anderer Ursache vorhanden ist, meist eine geringgradige.

Für den Praktiker ist es zuweilen sehr wichtig zu wissen, ob der Eiweissgehalt des Urins nur durch die Anwesenheit von Eiter bedingt ist, oder ob neben der Pyurie noch eine von den Nieren abhängige Albuminurie besteht; es ist dies eine Frage, die nach meiner Erfahrung am Krankenbett häufig sich aufwirft.

Zur Beantwortung derselben hat Herr Schweikert[1]) mit mir eine Reihe von Versuchen mit künstlicher Beimischung von Eiter zum Urin angestellt. Als Resultat derselben ergab sich:

Die Schätzung oder quantitative Bestimmung des Eiweissgehaltes des betreffenden Urins kann nicht ohne Weiteres für die Entscheidung obiger Frage benutzt werden, indem auch bei mässiger Pyurie (2 pCt. Eiter) sehr beträchtliche Eiweissausscheidung beim Kochen des Harns erfolgt; vielmehr muss dabei immer auch die mikroskopische Untersuchung mit verwerthet werden. Entsteht beim Kochen des fraglichen Harns ein mässiger ($^1/_{20}$ bis $^1/_{25}$ des Volums) aus Eiweiss bestehender Bodensatz, so darf an eine ausschliessliche Abstammung dieses Albumens von Eiter nur gedacht werden, wenn der betreffende Harn beim Umrühren trüb erscheint und bei der mikroskopischen Untersuchung jeder Tropfen des umgerührten Urins wenigstens einige wenige Eiterkörperchen im Gesichtsfeld aufweist. Je grösser der Eiweissgehalt ist, um so massenhafter erscheinen die Eiterkörperchen im mikroskopischen Präparat (z. B. bei Zusatz von 2 Cub.-Ctm. Eiter zu 100 Cub.-Ctm. Urin zeigten sich 10 bis 15 Eiterkörperchen in jedem Gesichtsfeld, der Albumengehalt betrug ca. $^1/_{10}$ des Volums der Harnprobe). Erscheinen dagegen

[1]) Diss. inaug. Erlangen 1882.

im Verhältniss zu dem eben Angeführten auffallend wenig Eiterkörperchen im mikroskopischen Bild, so ist an eine gleichzeitig vorhandene Nephritis zu denken.

Zeigen sich beim Kochen des Harns nur Spuren von Eiweiss (im Versuch bei Zusatz von 1 Cub.-Ctm. Eiter zu 500 Urin), so lasse man den Urin sedimentiren; die mikroskopische Untersuchung des Sediments muss dann, soll eine Cystitis etc. ausschliesslich die Ursache der schwachen Albuminurie sein, trotz der geringen Eiweissabscheidung regelmässig einzelne Eiterkörperchen in jedem Gesichtsfeld aufweisen; ist dies nicht der Fall, so ist Nephritis, speciell Schrumpfniere anzunehmen, und wird die wiederholte Untersuchung Cylinder nicht vermissen lassen. Diese Anhaltspunkte werden, wie ich hoffe, in den meisten Fällen in praktischer Hinsicht genügen.

Beim Stehenlassen des Urins senkt sich der Eiter zu Boden und bildet, wenn der Harn ammoniakalische Reaction zeigt, ein schleimig-gallertiges Sediment, welches beim Umschütten des Urins als zähe, zusammenhängende, schlüpfrige Masse in toto aus dem Glase herausquillt.

Auf dieser Eigenschaft des Eiters, im alkalischen Harn sich in eine gummöse Masse zu verwandeln, beruht die Eiterprobe von Donné. Derselbe empfiehlt zum Harnsediment ein Stückchen Aetzkali zuzusetzen und einige Minuten mit dem Glasstab umzurühren. Ist Eiter im Sediment vorhanden, so wird die Flüssigkeit gummiartig, fadenziehend, oder wenn reichlich Eiter zugegen ist, entsteht die oben beschriebene compacte klumpige Masse.

Die microskopische Untersuchung ergiebt Eiterkörperchen in mehr oder weniger reichlicher Zahl, welche nach Michelson[1]) lebhafte Contractilitätserscheinungen zeigen, besonders wenn die Flüssigkeit erwärmt wird. Diese Eigenschaft des Urins, die Bewegungen des contractilen Protoplasmas anzuregen, kommt ihm zu auch nachdem er bacterienhaltig und alkalisch geworden ist. Indessen zeigt sich diese Beweglichkeit der Eiterkörperchen durchaus nicht in allen Fällen.

Neben den Eiterkörperchen finden sich im Sediment gewöhnlich Blutkörperchen, Ammoniakmagnesiakrystalle u. A. Speciell soll noch angeführt werden, dass in einzelnen Fällen von heftigster Entzündung der Harnwege croupöse Fetzen im Urin angetroffen werden, am häufigsten im Verlaufe der ammoniakalischen Harngährung und bei Intoxicationen mit Cantharidin.

In klinischer Beziehung lässt der Nachweis von Eiter im Harn durchaus keinen sicheren Schluss auf eine bestimmte Erkrankung der Harnwege zu. Pyurie findet sich vielmehr bei den verschiedensten Erkrankungen der harnleitenden Organe und ihrer Nachbarschaft, so beim Nierenabscess, bei der Pyelitis, bei Nephrophthise, bei der Cystitis und der Urethritis, ferner beim Durchbruch von Eiterherden in das Nierenbecken oder die Blase, bei Perinephritis, Peritonitis, Abscess der Bauchdecken u. A. Die angeführten Krankheiten im

[1]) Centralbl. für die med. Wissensch. 1877. S. 241.

Einzelnen von einander zu entscheiden, ist auf die blosse Beobachtung des Urins hin nicht möglich, sondern nur auf Grund des klinischen Gesammtbildes. Einigermassen charakteristisch ist das Vorkommen von Epithelialcylindern neben den Eiterkörperchen bei Pyelonephritis, von fetzigem Nierengewebe, welches zum Theil in Coagulationsnecrose begriffen sein kann, für die Nephrophthise. Endlich können Krebspartikelchen im Eitersediment, aber freilich nur in den seltensten Fällen, die Diagnose des Nierenkrebses und des Carcinoms der Blase erleichtern.

Ausser den Krebselementen finden sich bei der Echinococcenerkrankung der Niere relativ häufig Echinococcusblasen im Urin, welche dadurch, dass die Cyste berstet und ihren Inhalt in das Nierenbecken entleert, in den Harn gelangen können.



Fig. 35.

a Eiterkörperchen. b Spermatozoen. c Blasenepithelien. d Nierenbeckenepithelien. e Ureterenepithelien. f Epithelien der Urethra. g Epithelien der Vagina.

Im Urin, welcher im Gefolge einer Samenergiessung oder auch nach einem epileptischen Anfalle[1]) gelassen wird, finden sich im Sedimente Spermatozoën, welche äusseren Einflüssen grosse Resistenz entgegensetzen. Ihre Form weicht von der gewöhnlichen der Samenfäden nicht ab, in einzelnen Fällen finden sich unreife Spermatozoën[2]) im Harn.

Zuweilen finden sich im Samenhaltigen Urin auch gequollenen Sagokörnchen ähnliche Eiweissgebilde, welche von Trousseau und Lallemand zuerst beschrieben wurden und nach Fürbringer[3]) einer Globulinsubstanz entsprechen und aus dem Secret der Samenbläschen stammen.

Pilze hat man schon seit langer Zeit als Bestandtheile des Sediments nachgewiesen, namentlich wurden solche (speciell Hefepilze, Saccharomyces) im Urin von Diabetikern gefunden.

Aus dem letztangeführten Grunde hielten sogar verschiedene Autoren[4]) die Anwesenheit und Entwicklung der Torulae für den sichern Beweis des Vorhandenseins von Zucker in dem betreffenden Harn. Ja Bird ging soweit, die Auffindung jener Pilze als ein förmliches diagnostisches Hülfsmittel zur Erkennung von Diabetes in zweifelhaften Fällen zu bezeichnen. Es wird wohl Niemandem heutzutage einfallen, auf einen solchen Fund im Urin hin Diabetes zu diagnosticiren; doch ist wenigstens soviel richtig, dass das Vorkommen von Hefepilzen (die bis jetzt von dem

---

[1]) M. Huppert, Virchow's Archiv. Bd. 59. S. 367. 1874.

[2]) Clemens, Deutsche Klinik. 1860. No. 30. S. 292.

[3]) Deutsche Wochenschr. 1881. S. 247.

[4]) Griffith, Rees u. A., Citirung der einzelnen Autoren und des betr. Textes siehe in der ausführlichen Arbeit von Hassal, On the development of torulae in the urine etc. — Med. chir. Transact. Vol. 36. S. 23. 1853.

Alkoholgährungsferment nicht getrennt werden können) im Urin gewöhnlich auch mit der Anwesenheit von Zucker in letzterem zusammenfällt. Trotzdem beweist die Auffindung von Hefepilzen im Harn durchaus nicht sicher den Zuckergehalt des letzteren, da, wie ein einfacher Versuch zeigt, Hefezellen, in nicht zuckerhaltigen Urin gebracht, sich wochenlang in schönster Ausbildung erhalten. Die im Urin gelegentlich gefundenen Hefezellen können also auch im einzelnen Fall zufällig in den Urin gelangt sein.

Ausser dem angeführten Saccharomyces fand Andral, Bence Jones u. A.[1]) und ebenso Hassal einen, dem Hefenpilz verwandten Schimmelpilz im Harn, das Penicillium glaucum. Der Pilz war in saurem eiweisshaltigen Urin besonders reichlich entwickelt, spärlicher in eiweisslosem Harn; im alkalisch-reagirenden Urin fehlte er ausnahmlos.

Neuerdings ist auch mehrmals das Vorkommen von Leptothrix im Harn constatirt worden. Küssner[2]) beobachtete bei einem Diabetiker die Anwesenheit von krümligen, bräunlichen Flocken, welche sich als Anhäufungen dichtverfilzter Leptothrixfäden, (die auch Blasenepithelien einschlossen) erwiesen; dabei ergab die Section eine ganz intacte Blasenwand. Aehnliche aus Leptothrixfäden bestehende schmutzig-weissliche Plättchen fand Huber[3]) im Harn eines Mannes mit Anschwellung des Präputiums, in dessen Sack sich jene Pilzmassen angesammelt hatten.

Alle genannten Pilze sind nicht sehr häufige Bestandtheile des sich selbst überlassenen Urins, welche zufällig in denselben gelangt sind und ausser in dem Urin auch auf anderem Nährboden sich entwickeln und in ausgedehnterem Maasse gedeihen. Ihr Vorkommen im Harn besitzt daher im Ganzen eine nur sehr untergeordnete Bedeutung. Wichtiger ist das Auftreten der beiden nun folgenden Microparasiten, theils weil ihre Existenz speciell an den Harn als Nährboden geknüpft ist, theils weil gewisse Veränderungen des Urins, die ammoniakalische Gährung, mit ihrer Anwesenheit in causalem Zusammenhange steht. Es sind dies die Sarcina urinae und der Micrococcus ureae.

Die Harnsarcine, ein im Ganzen selten im Urin sich vorfindender Pilz, wurde in den fünfziger Jahren im Urin entdeckt und von verschiedenen Autoren beschrieben, so von Heller, Hepwooth u. A.[4]). Besonders genau erforscht wurde das Vorkommen der Harnsarcine von H. Welcker[5]) und Ph. Munk[6]). Der Pilz ist kleiner als die im Magen sich findende Sarcine, bildet aber wie dieser die

[1]) ibidem S. 26.
[2]) Berliner klin. Wochenschrift. 1876. No. 20. S. 278.
[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. Bd. 23. S. 463.
[4]) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 104. S. 292.
[5]) Henle-Pfeuffer's Zeitschrift. 3. Reihe. Bd. 5. S. 199.
[6]) Virchow's Archiv. Bd. 22. S. 570.

characteristischen Würfel aus 4, 8 etc. Körpern. Die einzelnen Pilzelemente haben eine Grösse von circa 0,001 bis 0,01 Millim. und finden sich sowohl im sauren als im alkalischen Harn; ihr Vorkommen im Urin bildet ein im Ganzen sehr hartnäckiges Leiden. Mit der Magensarcine scheint die Sarcina urinae in gar keinem ätiologischen Zusammenhange zu stehen.

In einem Falle meiner eigenen Beobachtung war trotz der Magenbeschwerden, an welchen Patient litt, keine Spur von Sarcine im Mageninhalt zu entdecken, ebensowenig im Blut. Im Urin fanden sich spärliche weisse Blutzellen, viel Eiweiss, aber eigenthümlicherweise nie Cylinder. Sobald der Urin gelassen war, fiel auffallend rasch ein wolkiges Sediment zu Boden; eine Cystitis konnte ausgeschlossen werden, dagegen zeigte Patient unzweifelhafte Symptome einer Nephritis mit beginnender Uraemie, Magenbeschwerden bei voller Verdauungskraft des Magens, Kopfschmerz und Hydrops. Die verschiedenartigsten Mittel waren erfolglos, die Sarcine blieb während einer sechswöchentlichen Behandlung nach wie vor reichlich im Urin. Sobald der stehengelassene Urin ammoniakalisch wurde, verlor sich allmälig die Sarcine aus dem Urin. Experimente an Hunden, durch Injection von Sarcine in die V. jugularis dieselbe in den Urin überzuführen, ergaben ein negatives Resultat, ebenso wie seinerzeit die Versuche von H. Welcker (l. c. S. 207), den Pilz in die Harnblase von Kaninchen und Hunden zu verpflanzen, erfolglos blieben. Wie die Sarcine in diesem Fall in den Urin gelangte, blieb unaufgeklärt. Pat. litt früher an Intermittens, seit $1\frac{1}{2}$ Jahren an seinem jetzigen Leiden und war vor ca. 10 Jahren einmal katheterisirt worden.



Fig. 36.
a Harnsarcine, daneben Epithelien und Schleimkörperchen.
b Micrococcen und Bacterien.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist das Auftreten von Micrococcen, welche im Harn während der Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak erscheinen und von van Tieghem zuerst als Harntorulaceen näher beschrieben worden sind. Man findet diese kleinsten Pilzformen, welche rundliche, gewöhnlich in Ketten aneinandergereihte Kügelchen darstellen, ausnahmslos bei der genannten Umsetzung des Harnstoffs, wodurch derselbe (Carbamid) unter Wasseraufnahme in kohlensaures Ammoniak übergeht.

Eine Trennung des ungeformten Fäulnissferments von den Micrococcen ist Musculus[1]) gelungen, welcher durch Alkoholfällung und Digestion mit Wasser eine von allen körperlichen Elementen freie,

---

[1]) Compt. rend Vol. 82. p 333. Pflüger's Archiv. Bd. 12. S. 214.

klare Flüssigkeit gewann, die Harnstoff in kohlensaures Ammoniak umwandelte. Diese Harnstoffzersetzung findet überall da statt, wo der Urin ausserhalb des Körpers sich längere Zeit selbst überlassen wird. Häufig geschieht dies aber auch schon innerhalb des Körpers bei Stagnation des Harns in Fällen von Cystitis, Hydronephrose, Harnröhrenverengerung etc. Die Ursache der Harngährung in letzteren Fällen ist immer darin zu suchen, dass von aussen her Micrococcen mit dem Fäulnissferment in die Harnwege eindringen. Denn die Frage, ob auch ohne die Importation der Micrococcen von aussen her, also durch Abscheidung derselben im Glomerulus, Zersetzung des Urins zu Stande kommen könne, ist durch das bisher vorliegende Material im negativen Sinne entschieden.

Zwar ist von zuverlässigen Aerzten mit aller Sicherheit behauptet, dass sie Fälle von Entleerung ammoniakalischen Urins beobachtet hätten, ohne dass je ein Katheter angelegt worden sei. Indessen ist bei solchen Kranken das Eindringen von Micrococcen von aussen her nie mit aller Sicherheit auszuschliessen, da hierbei Kranke in Betracht kommen, die an chronischer Cystitis leiden und deren Sphincter gelähmt ist, wo also eine Einwanderung der Micrococcen durch den Schleim, der sich in Form einer Schleimsäule vom Blasenhals bis zum Orificium externum urethrae erstrecken kann, wesentlich erleichtert ist. Namentlich aber spricht die sicher constatirte Thatsache, dass frisch gelassener Urin von Gesunden Monate lang conservirt werden kann, gegen die Möglichkeit einer endanthropen Importation von Micrococcen in die Harnwege. Pasteur[1]), Cazeneuve und Livon[2]) und neuestens Meissner[3]) ist es auf verschiedenem Wege gelungen, den frischgelassenen Harn vor Fäulniss zu bewahren und ebenso habe ich selbst[4]) in zahlreichen Versuchen (mit nur einem Misserfolg) den sichersten Beweis geliefert, dass im Urin des Gesunden, der über ausgekochtem Quecksilber direct aufgefangen wurde, selbst nach Monaten sich keine Pilze entwickeln.

Indessen kann trotz alledem natürlich nicht behauptet werden, dass nicht in gewissen, aber höchst seltenen Fällen Micrococcen auch endanthrop im Glomerulus zur Abscheidung kommen; denn den genannten negativen Erfolgen stehen auch positive entgegen sowohl bei der Conservirung des Urins als auch bei derjenigen frischer lebender Organe. Was die letzteren betrifft, so bin ich namentlich durch die Untersuchungen von Nencki und Giacosa[5]), von deren ausserordentlicher Accuratesse ich mich persönlich zu überzeugen Gelegenheit hatte, zweifelhaft geworden, ob man berechtigt ist, das Auftreten von Fäulniss in mit allen Cautelen dem Körper frisch entnommenen Organstückchen als Resultat der Unreinlichkeit des Versuchs zu deuten. Trotz der peinlichsten Sorgfalt fanden genannte Verfasser in den frischen Organen, die sie unter Carbolspray ausgeschnitten und über Quecksilber gebracht hatten, nach einigen Tagen intensive Fäulniss. Wenn nun auch diesen und andern Ver-

[1]) Compt. rend. Vol. 56. 1863.

[2]) ibid. Bd. 85. 1877.

[3]) Rosenbach, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 13. S. 344.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. S. 233. 1881.

[5]) Journal f. pract. Chem. N. F. Bd. 20. S. 34.

suchen mit ähnlichen Ergebnissen [1]), wie schon bemerkt, Resultate gegenüberstehen [2]), wo die Conservirung vollständig gelang, so ist damit eben nur soviel gesagt, dass lebende Organe von Bacterienkeimen frei sein können nicht aber, dass sie es unter allen Umständen sind. Und dasselbe gilt auch meiner Ansicht nach trotz den mir und Andern vollständig gelungenen Conservirungen des gesunden Urins in demselben Sinne für den Harn; doch muss in Berücksichtigung des bis jetzt vorliegenden Materials an obiger Fassung vor der Hand festgehalten werden.

Die Möglichkeit, dass in sehr seltenen Fällen Micrococcen auch durch die Glomerulusmembran von innen her durchtreten und bei Stagnation des Urins Fäulniss in demselben anregen können, kann nicht ganz geleugnet werden. Für dieselbe spricht vor allem auch das Resultat des Thierexperiments, indem Schimmelpilzsporen [3]) nach Injection derselben in's Blut in den Harn von Hunden übergehen und ebenso Milzbrandbaccillen [4]) nach Impfung der Thiere mit Anthraxmaterial im Urin erscheinen können.

Eine weitergehende Bedeutung gewänne diese ganze Frage für den Arzt durch das Auffinden von Pilzen im Urin von Menschen, die an Milzbrand und anderen Infectionskrankheiten leiden. Wie leicht ersichtlich sind aber Versuche, welche zur Lösung dieses Problems angestellt werden, sehr heikler Natur. Nur wenn es gelänge, bei einem sehr grossen Versuchsmaterial und mit einer möglichst vorwurfsfreien und am Krankenbett leicht ausführbaren Methode, wofür ich die von mir geübte halte, bei jenen Krankheiten constant oder wenigstens in bestimmten Stadien derselben ganz regelmässig Pilze im Urin nachzuweisen, könnte mit einiger Sicherheit über den in Frage stehenden Gegenstand geurtheilt werden.

Meine in letzterer Beziehung angestellten Versuche haben bis jetzt keine bestimmten Resultate ergeben. Nur soviel sei hier erwähnt, dass von einer constanten Entleerung von Pilzen bei fieberhaften Infectionskrankheiten keine Rede ist, dass sich aber allerdings bei einzelnen mit Albuminurie einhergehenden Infectionskrankheiten in dem unter Quecksilber aufgefangenen Harn, im Gegensatz zu dem Verhalten des Urins von Gesunden, nach einiger Zeit Harnstoffzersetzung und die Entwicklung reichlicher Bacterien und Vibrionen einstellte.

---

[1]) Tiegel, Billroth, Lüders etc.

[2]) Rindfleisch, Pasteur, Meissner.

[3]) Grawitz, Virchow's Archiv. Bd. 70. S. 546.

[4]) Cohnheim, allgem. Pathol. Bd. 2. S. 197.

Capitel VI.

Einwirkung allgemeiner pathologischer Zustände auf die Beschaffenheit des Harns.

I. Veränderungen des Harns im Fieber.

Diejenige allgemeine Störung des Organismus, welche eine Veränderung der Urinbeschaffenheit in grösstem Massstabe mit sich bringt, und deren Einwirkung auf die Secretion des Urins im Allgemeinen, wie auf die Abscheidung der einzelnen Bestandtheile am genausten studirt wurde, ist unzweifelhaft das Fieber. Die dunkle Farbe des Urins bei fieberhaften Krankheiten, die Verminderung des Volumens, der Absatz von Uraten fallen so ohne Weiteres in die Augen, dass sie von jeher für den Arzt ein wichtiges Symptom des Fiebers sein mussten; dagegen ist die Erklärung der Ursache der genannten Beschaffenheit des Fieberharns, sowie die Feststellung der Veränderung in der Grösse der Abscheidung der einzelnen Harnbestandtheile und ihr Verhältniss zum fieberhaften Process im Allgemeinen erst in neuerer Zeit Gegenstand der ärztlichen Forschung geworden.

Die zunächst auffallende Alteration des Harns im Fieber ist die Veränderung seiner Farbe. Dieselbe ist dunkelgelb bis roth, und zeigt eine nähere Untersuchung, dass an dieser Farbennüance für gewöhnlich nur die Vermehrung des Harnfarbstoffs, nicht die Anwesenheit abnormer Farbstoffe, wie z. B. von Galle und Blut, Schuld trägt.

Speciell ist das Urobilin (Jaffe) im Fieberharn in grösserer Menge gefunden worden, so dass dasselbe darin oft direct durch das Spectroskop nachgewiesen werden kann. Ausserdem hat man in den ziegelrothen Uratniederschlägen, welche so häufig im Fieberharn sich absetzen (Sedimentum lateritium), ein von dem Urobilin verschiedenes Pigment nachgewiesen, welches wohl zum grössten Theil aus Uroerythrin (Heller) besteht, zum anderen Theil aus einem in Alkohol löslichen Farbstoff (Hoppe-Seyler[1]). Die Entdeckung Maly's[2]), dass durch Reduction des Bilirubins Hydrobilirubin (mit Urobilin identisch) entsteht, und vor Allem der Nachweis Hoppe-Seyler's[3]), dass durch Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf den rothen Blutfarbstoff (spec. Hämatoporphyrin) ein Körper von den Eigenschaften des Hydrobilirubins entsteht, weisen mit Entschiedenheit darauf hin, dass die Quelle der Urobilinbildung im Blutfarbstoff gelegen ist. Nichts liegt daher näher, als anzunehmen, dass die Vermehrung dieses Farbstoffs im Fieberharn auf einer reichlicheren Zersetzung des Blutftarbstoffs beruhe. Für diese Annahme sprechen noch weitere Thatsachen. Die rothen Blutkörperchen sind bekannt-

[1]) Handbuch der chem. Analyse. Aufl. 4. 1875. S. 217.
[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 163. S. 77. 1872.
[3]) Physiol. Chemie. S. 398.

lich relativ sehr reich an Kali, die Ausscheidung dieses Stoffes im Harn ist aber während des Fiebers bedeutend gesteigert (Salkowski[1]), so dass ein erhöhter Umsatz kalireicher Gewebe im Fieber angenommen werden kann. Nehmen wir noch dazu, dass die rothen Blutkörperchen gegen erhöhte Temperatur sehr empfindlich sind, und dass Kranke, welche längere Zeit an Fieber gelitten haben, durch Blässe der Haut und Schleimhäute sich auszeichnen, so erscheint der Schluss berechtigt, dass während des Fiebers zahlreiche rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen, und als Derivat ihres Farbstoffs Urobilin in grösserer Menge im Urin erscheint.

Die Ausscheidung der indigobildenden Substanz ist im Gegensatz zu der des Urobilins im Fieberharn nicht vermehrt gefunden worden.

Die Harnmenge ist im Fieber in weitaus der Mehrzahl der Fälle vermindert. In einzelnen Fällen hält sie sich ungefähr in den normalen Grenzen, in sehr seltenen Fällen kann sie dieselbe sogar übersteigen. Dass die Verminderung der Harnmenge im Fieber von diesem letzteren abhängig ist, geht schon daraus hervor, dass der fieberhafte Kranke hauptsächlich wegen des grösseren Durstgefühls gewöhnlich mehr Wasser zu sich nimmt, als der Gesunde, also auch mehr ausscheiden sollte, als dieser.

Es fragt sich nun, auf welche Weise das Deficit des Harnwassers im Fieber erklärt werden kann. Das im Harn ausgeschiedene Wasser stammt im Allgemeinen theils von der Flüssigkeitszufuhr direct ab, theils ist dieselbe das Product von Oxydationsvorgängen und Deshydratationsprocessen im Körper. Auch im Fieber ist, wie in der Norm, die Grösse der Flüssigkeitszufuhr in erster Linie massgebend für die Menge des Harnwassers. Während aber vom Gesunden ungefähr die Hälfte des eingeführten Wassers zur Ausscheidung kommt, giebt der Fieberkranke nur ein Drittel oder noch weniger davon mit dem Harn ab (Senator[2]). Der Rest muss also auf anderen Wegen den Körper verlassen, bezw. wenn diese für die Wasserausscheidung nicht ausreichen zum Theil im Körper retinirt werden. Untersuchungen hierüber haben ergeben, dass die Wasserverdunstung im Fieber gesteigert ist, wenn auch die Zunahme des insensiblen Wasserverlustes dem Grad der Temperatursteigerung nicht voll entspricht und eine Retention von Wasser im Organismus während des hohen Fiebers angenommen werden muss (Leyden[3]). Auf diese Weise ist die Verminderung der Harnmenge im Fieber zum grössten Theile erklärbar und namentlich deutlich ausgesprochen, wenn im Verlaufe des Fiebers reichliche Schweisse auftreten.

Ausserdem kommt aber in jedem länger dauernden Fieber noch ein weiteres Moment für die Verminderung der Harnmenge hinzu, die Verminderung des Blutdrucks und die Verlangsamung der Blutströmung. Nach Heidenhain's oben näher präcisirten Anschauungen hängt die

[1]) Virchow's Archiv. 1871. Bd. 53. S. 209, 221.

[2]) Unters. über d. fieberh. Process. 1873. S. 123.

[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5. S. 273.

Secretion des Harnwassers wesentlich ab von der Concentration des Blutes und der Schnelligkeit der Bewegung, mit welcher es die Knäuel durchströmt. Bei langsamer Bewegung sinkt die durch die Thätigkeit der Zellen erfolgende Ausscheidung von Flüssigkeit, weil der Wassergehalt der Wandschicht des Blutes im Glomerulus durch neue Wasserzufuhr nur langsam ersetzt wird. Dieses letztere Verhalten der Nierenepithelsecretion findet sich nun aber bei jedem stärkeren Fieber, indem die Leistungsfähigkeit des Herzens mehr und mehr abnimmt, einhergehend mit einer Verminderung des Blutdrucks. In allen den Fällen dagegen, wo das Fieber ohne Schädigung der Leistungsfähigkeit des Herzens und ohne Herabsetzung des arteriellen Drucks auftritt, sehen wir die Verminderung der Urinsecretion wenig oder gar nicht ausgesprochen, so im Froststadium der Intermittens, wo die Spannung der Gefässwände eine erhöhte ist (Riegel[1]) und zudem die Wasserverdunstung auf der Haut abnimmt, so ferner bei der Ephemera und bei kurzen Fieberattaquen überhaupt. In den letztgenannten Fällen darf mit grosser Wahrscheinlichkeit das Bestehen einer Blutdruckerhöhung angenommen werden, entsprechend den Beobachtungen Paschutins[2]), welcher den Blutdruck bei künstlicher Erhitzung von Thieren (auf 40 bis 41° C.) hoch fand und erst bei längerer Einwirkung derselben sinken sah. Auch bei den aseptischen Fieberkranken R. Volkmann's[3]) ist offenbar der arterielle Druck nicht vermindert und damit auch eine Beschränkung der Harnsecretion nicht gefunden worden. Vielleicht spielt auch die individuelle Reaction des Kranken auf den fieberhaften Process bei den Schwankungen in der Harnmenge eine gewisse Rolle, speciell die Widerstandsfähigkeit der Glomerulusepithelien im einzelnen Fall, eine Frage, die bei Besprechung der febrilen Albuminurie weitere Berücksichtigung gefunden hat (vgl. S. 373).

Wieviel von dem im Fieber abgegebenen Wasser des Harns direct von der dem Körper zugeführten Flüssigkeit geliefert wird, wieviel andererseits den Oxydations- und Deshydratationsvorgängen zuzuschreiben ist, lässt sich vor der Hand nicht bestimmen. Doch hat Senator gewiss mit Recht auf die letztgenannte Quelle des Harnwassers hingewiesen, und namentlich darauf aufmerksam gemacht, dass dieselbe vielleicht für die Erklärung der epikritischen Polyurie in Betracht komme. Dass eine Vermehrung der Wasserabscheidung in der Zeit nach der Krise besteht, ist allbekannt und erklärt sich zum grössten Theile wohl aus der Annahme, dass das im Fieber retinirte Wasser nunmehr hinausgeschafft wird, und die gleichzeitig in der Periode der Entfieberung zur Ausscheidung kommenden grösseren Harnstoff- und Chlornatriummengen die Diurese befördern. So ist wohl auch zu erklären, dass Naunyn[4]) bei Hunden, denen er durch Einspritzung von Jauche Fieber machte, nicht, wie zu erwarten, eine Verminderung, sondern eine Ver-

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 34.

[2]) Ber. d. math. phys. Klasse der Leipz. Ges. 1873. p. 95.

[3]) Volkmann und Genzmer. Samml. klin. Vorträge. 1877. No. 121.

[4]) Sitzungsber. Berl. klin. Woch. 1869. No. 4. S. 42.

mehrung des Harnwassers fand. Die plötzliche enorme Steigerung der Harnstoffausfuhr von 0,28 Grm. auf 0,42 Grm. pro Stunde hatte offenbar ein Ansteigen der Harnfluth aus dem zuletzt angegebenen Grunde zur Folge.

Die Reaction des Fieberharns ist in der Regel, wenn nicht besondere Umstände eingreifen, mehr oder weniger intensiv sauer; das specifische Gewicht gewöhnlich erhöht.

Letztere Eigenschaft verdankt der Fieberharn wesentlich der Erhöhung seines Harnstoffgehalts. Kein Bestandtheil des Urins von Fieberkranken ist in seiner Beziehung zum Fieber so genau erforscht worden, wie der Harnstoff. Bekanntlich bildet seine Ausscheidungsgrösse im Allgemeinen einen Maassstab für die Ausfuhr des Stickstoffs und des Stoffwechsels der stickstoffhaltigen Gewebe des Körpers überhaupt, wenn dabei auf die Nahrungszufuhr die nöthige Rücksicht genommen wird, und erklärt sich daraus ohne Weiteres die Wichtigkeit der Frage, wie sich die Secretion des Harnstoffs im Fieber verhält.

Die Beobachtungen, welche über die Menge des im Fieber ausgeschiedenen Harnstoffs vor der Mitte der 50er Jahre gemacht wurden, ergaben keine Vermehrung desselben. Dies geht nicht nur aus den Tabellen Becquerel's[1]) hervor, sondern auch aus der allgemeinen Auffassung, welche Lehmann[2]) in der Frage vertrat. Vom Jahre 1854 an aber wurde von verschiedenen Seiten constant das Gegentheil von dem bisher Gefundenen nachgewiesen. Die ersten Forscher, welche die wichtige Thatsache, dass der Harnstoff im Fieberharn vermehrt sei, entdeckten, waren A. Vogel[3]), S. Moos[4]), Traube und Jochmann[5]) und L. Wachsmuth[6]). Traube und Jochmann fanden bei einer Quartana:

an den 2 fieberfreien Tagen zusammen: 74,85; im Tag 37,42 Grm Harnstoff,
an den 2 Fiebertagen zusammen: 88,96; im Tag 44,87 Grm. Harnstoff.

Aehnliche Resultate erhielt bei derselben Krankheit S. Moos und beim Typhus A. Vogel. L. Wachsmuth hat zuerst seine Harnstoffuntersuchungen mit genauer Berücksichtigung der Temperatur angestellt. Er fand bei einem Pneumoniekranken[7]) während 5 Tagen Fiebers bei einer Temperatur zwischen 31,6 und 32,7° R. eine durchschnittliche Harnstoffzahl von 43,03, während dieselbe am Tage der Krise 34,17, und in den folgenden 3 Tagen durchschnittlich 29,8 betrug. Diese Resultate, welche, wie ersichtlich, eine beträchtliche Steigerung der Harnstoffausscheidung aufweisen, sind in der Folge durch ausserordentlich zahlreiche Arbeiten über diesen Gegenstand durchweg bestätigt worden. Freilich fand man, dass an die Grösse der Harnstoffausscheidung nicht einfach die von einem gesunden, gut genährten Menschen gelieferte als Massstab angelegt werden darf, und weiter, dass

---

[1]) Séméiotiq. d. urin. Paris 1841. p. 35. Tabl. 4.
[2]) Handb. d. phys. Chemie. S. 169. 1850.
[3]) Zeitschrift f. rat. Med. Neue Folge. Bd. 4. 1854. S. 366.
[4]) Ibid. Neue Folge. Bd. 7. 1855. S. 338.
[5]) Deutsch. Klin. 1855. No. 46. S. 511.
[6]) Dissert. Berol. 1855.
[7]) l. c. Ex. 1.

die Vermehrung des Harnstoffs nicht in allen Stadien des Fiebers gleich gross ist, sondern mit der Dauer derselben abnimmt, bei schlechtgenährten Individuen sogar oft schon früh die Harnstoffzahl nur relativ grösser erscheint. Ferner darf nicht vergessen werden, dass die Ausscheidungsgrösse des Harnstoffs in erster Linie von der Zufuhr stickstoffhaltigen Materials abhängt, und dass deswegen die Beurtheilung der im Fieber gelieferten Harnstoffmenge nur richtig ist, wenn dieselbe mit derjenigen in Vergleich gebracht wird, welche dasselbe Individuum bei Fieberdiät in der Zeit der Genesung, oder noch besser ein ähnlich constitutionirter und mit dem Fieberkranken gleich ernährter gesunder Mensch in derselben Zeit mit dem Harn abgiebt. Solche Controluntersuchungen sind seiner Zeit auf der Niemeyer'schen Klinik[1]) angestellt worden und ergaben dieselben folgende Zahlen: 1) ein Pneumoniker entleerte am 1. Fiebertag 30,1, am 2ten 23,8, nach erfolgter Reconvalescenz bei gleicher Diät 16—17 Grm., ein Gesunder bei derselben Diät 14—15 Grm.; die Gewichtsabnahme des letzteren betrug 583 Grm., des Kranken 2000 Grm. 2) Ein Kranker mit Pleuritis (Temp. 38,7—40,3) 19,1—20,2 Grm., ein gleichgenährter Gesunder 11,9—13,5 grm., Gewichtsabnahme des Kranken während der Beobachtungszeit 1234, des Gesunden 1100 Grm.

Besonders instructiv sind auch die Beobachtungen von W. Müller[2]), welcher die Harnstoffausscheidung von verschiedenen Individuen vor und nach Ausführung einer grösseren Operation bestimmte. Folgte auf dieselbe kein Fieber, so blieb der Harnstoffgehalt des Urins unverändert, schloss sich Fieber an die Operation an, so stieg auch mit Eintritt der Temperaturerhöhung die Harnstoffausfuhr.

In einer umfassenden Arbeit, in welcher das von Andern und ihm selbst über diesen Gegenstand Gefundene zusammengestellt wurde, kam Huppert[3]), zu dem Schluss, dass in fieberhaften Krankheiten jeder Art die Harnstoffproduction während des Fiebers gesteigert ist und dass die Harnstoffproduction während des Fiebers grösser ist, als in der Gesundheit, trotz der ungünstigen Nahrungsverhältnisse im Fieber, und dass die Grösse der Harnstoffabscheidung der Höhe des Fiebers entspricht. Es war darnach möglich, in der Erhitzung des Körpers durch den fieberhaften Process die Ursache der gesteigerten Harnstoffproduction zu suchen. Diese Anschauung fand eine Stütze in den Resultaten von Experimenten, welche auf einer künstlichen Erhitzung des Organismus basirten. Naunyn[4]) constatirte vermehrte Harnstoffproduction bei einem Hund, den er künstlicher Ueberhitzung aussetzte. Bartels[5]) hatte früher ein ähnliches Resultat erhalten: ein gesunder Mann, welcher täglich 21.96 Grm. Harnstoff ausschied, lieferte an den Tagen, wo durch ein Dampfbad seine Körpertemperatur beträchtlich stieg, 25,77 Grm. In einer grösseren Reihe von sorgfältigen Versuchen hat endlich Schleich[6])

---

[1]) Th. Lemke, Dissert. inaug. Gryphiae. 1858.

[2]) Erlang. Societätsber. 1858. S. 83.

[3]) Arch. d. Heilk. Bd. 7. 1866. S. 1.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1869. No. 1.

[5]) Greifsw. med. Beiträge. Bd. 3. 1865. S. 36. 48.

[6]) Arch. f. exper. Path. 1875. Bd. 4. S. 82.

die letztangeführte Thatsache bestätigt, dass die künstliche Erhitzung des Körpers durch Dampfbäder (Temperatur über 39) eine vermehrte Ausscheidung des Harnstoff- und Stickstoffgehalts im Harn zur Folge hat. Ausserdem fand Schleich, dass die nach den Bädern eintretende Erhöhung der Harnstoffausfuhr gewöhnlich noch am nächstfolgenden Tage anhielt, um dann einer relativen Verminderung derselben Platz zu machen. Nach diesen Versuchen erscheint es sehr plausibel, dass die Temperaturerhöhung als solche die Ursache der gesteigerten Harnstoffabscheidung auch im Fieber ist.

Indessen sprechen doch gegen eine solche Auffassung sicher beobachtete klinische und experimentelle Thatsachen. Zunächst hat eine genauere Vergleichung der Harnstoff- und Temperaturcurven ergeben, dass dieselben nicht durchaus parallel verlaufen, wie dies selbst von Huppert[1]) zugegeben ist. Mehrfach ist ferner die Beobachtung gemacht worden, dass vor dem Eintritt des Fieberfrostes bei Intermittenskranken die Harnstoffausscheidung vermehrt war, dass diese letztere also der Temperaturerhöhung vorangieng. So zeigte z. B. ein Kranker von Sidney Ringer[2]) um 6 Uhr einen Harnstoffgehalt von 0,087, um 7 Uhr 0,076, um 8 Uhr 0,355, während erst um 9 Uhr der Frost sich einstellte. Ganz im Einklang damit konnte Naunyn[3]) bei Hunden, denen er Jauche einspritzte, schon in der Zeit (1½—2 Stunden), welche zwischen der Injection und dem Eintritt der darauf folgenden Temperaturerhöhung vergeht, eine deutliche Vermehrung der Harnstoffausscheidung constatiren. Diese letztere von der Temperaturerhöhung ausschliesslich abhängig zu machen, ist demnach nicht gestattet. Vielmehr muss daneben in dem fieberhaften Krankheitsprocess als solchem beziehungsweise den durch denselben erzeugten functionellen Störungen eine wesentliche Ursache der gesteigerten Harnstoffausscheidung gesucht werden.

Was bedeutet nun aber diese unter dem Einfluss des fieberhaften Processes unbestreitbar eintretende Zunahme der Harnstoffproduction? Da wir es dabei mit Kranken zu thun haben, welche gewöhnlich tage- bis wochenlang wenig und gewöhnlich sehr stickstoffarme Nahrung zu sich nehmen, so kann kein Zweifel bestehen, dass im Fieber ein stärkerer Zerfall N haltiger Gewebe, speciell des Körpereiweisses stattfindet. Denn wenn schon die Harnstoffausfuhr im Allgemeinen als Maass der Stickstoffausscheidung überhaupt gelten kann, so ist für das Fieber auch noch weiter bewiesen, dass nicht nur der Harnstoff, sondern auch die übrigen N haltigen Bestandtheile des Urins in gleichmässig verstärktem Maasse abgegeben werden.

---

[1]) l. c. S. 51.

[2]) Med. Chir. Transactions. Bd. 42. S. 361; Huppert, l. c. S. 42. No. 5.

[3]) Archiv für Anat. u. Phys. 1870. S. 159.

Nach den Untersuchungen von Unruh[1]) u. A. ist ausser dem Harnstoff auch die Harnsäure- und die Kreatininausfuhr im Fieberharn gesteigert und auch die Ammoniakausscheidung scheint bei fieberhaften Kranken erhöht zu sein[2]). Zudem hat die Vergleichung des genau bestimmten Stickstoffgehalts der eingeführten Nahrung und des vom Fieberkranken gelieferten Urins das unbestreitbare Ergebniss geliefert (Huppert und Riesell[3]), dass der Fiebernde sehr bedeutend mehr N ausscheidet, als der Nahrung entspricht, mehr als er im Hungerzustand durch den Urin abgeben würde. Dies ist nur möglich, wenn die Organe von ihrem Eiweiss verbrauchen und ist die Folge davon, dass der die Zellen umspülende Eiweissstrom reicher an Eiweiss wird, während die Zellen selbst stetig an Masse abnehmen. Dieses Missverhältniss zwischen Circulations- und Organeiweiss beruht darauf, dass die Zellen im Fieber durch den Krankheitsprocess und in erster Linie durch die Erhitzung ihre Fähigkeit verloren haben, Stoffe anzusetzen und in genügender Menge zu zerlegen. Dass nicht nur der Stoffansatz, sondern auch die Stoffzerlegung, letztere wenigstens bis zu einem gewissen Grade, im Fieber leidet, geht aus den Beobachtungen Bauer's und Künstle's[4]) hervor, wonach die Zufuhr grösserer Mengen von Eiweiss während des Fiebers zwar eine geringe, übrigens der Erhöhung der Nzufuhr in der Nahrung nicht entfernt entsprechende Steigerung der Nausscheidung im Harn zu Stande bringt. Andererseits ist es immmerhin möglich, dass bei übermässiger Zufuhr von Eiweiss in die Circulation die Zellen des fiebernden Organismus, wenn auch ungenügend, doch auch Stoff anzusetzen im Stande sind. Dies ändert aber Nichts an dem Grundsatze, dass im fiebernden Organismus das normale Verhältniss der Beziehungen der Zellen zum Circulationseiweiss bedeutend gestört ist. Sinkt die Temperatur, so stellt sich das letztere wieder her: ein Theil des überschüssigen in Circulation befindlichen Eiweisses wird angesetzt, ein Theil zerlegt und als Harnstoff etc. im Urin ausgeschieden.

So erklärt es sich, dass die vermehrte Harnstoffausfuhr noch eine Zeit lang nach Eintritt der Krise fortbesteht. Befördert wird diese epikritische Steigerung der Nausfuhr durch die nachträglich erfolgende Resorption Nhaltiger, in Folge der fieberhaften Krankheit abgesetzter Exsudate und Entzündungsproducte, ferner durch die wieder begonnene stärkere Nahrungszufuhr und endlich durch die stärkere Secretionsthätigkeit der Niere, welche während des Fiebers gelitten hat

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 48. S. 227. Vgl. auch Hofmann, ibid. S. 358, 391. — Scheube, Archiv der Heilkunde. Bd. 17. S. 185.

2) Koppe, Petersb. med. Zeitschr. Bd. 14. S. 75. 1868. Jahresber. Bd. 1. S. 99. — Leube, Societätsber. Erlangen 1879, Juli. — Hallervorden, Archiv für exp. Path. Bd. 12. S. 237. 1880.

3) Archiv der Heilk. Bd. 10. S. 329.

4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24. S. 53. 70.

(Fränkel[1]). Analog dieser epikritischen Harnstoffvermehrung erklären Bauer und Künstle auch die von ihnen constatirte interessante Thatsache, dass bei Einwirkung von Temperatur herabsetzenden Mitteln auf den fiebernden Organismus nicht eine Verminderung, sondern ziemlich regelmässig eine geringere Vermehrung der N ausscheidung im Harn eintrat, indem hierdurch vorübergehend die normale Zellthätigkeit in ihrer Beziehung zum Stoffwechsel hergestellt wurde. Am Tage der Krise selbst wird zuweilen eine Verminderung der N ausscheidung beobachtet, was wohl in erster Linie mit der zu dieser Zeit oft enorm gesteigerten Schweisssecretion und der Ausfuhr von Stickstoff mit dem Schweiss in Zusammenhang gebracht werden kann.

Die Veränderung der anorganischen Bestandtheile im Urin hängt zum grossen Theil mit den beschriebenen Alterationen des Stickstoffumsatzes innig zusammen. Im Jahre 1867 hat E. Bischoff[2]) bekanntlich beim Hunde gefunden, dass nach Fleischfütterung Stickstoff und Phosphorsäure in den Excreten gleichmässig mit einander steigen und fallen, und war daher vorauszusehen, dass auch beim Fieber ein ähnliches Verhältniss zwischen der Stickstoff- und Phosphorsäureausfuhr bestehen werde. In der That ist denn auch eine Vermehrung der letzteren im Fieber mehrfach constatirt worden. Indessen ist der genannte Parallelismus jener Ausscheidungen weder für gewöhnlich noch im Fieber eine constante Erscheinung. Schon Bischoff fand, dass im Hunger eine relativ grössere Menge Phosphorsäure ausgeschieden wird[3]), und G. J. Engelmann[4]) wies nach, dass die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidungen in Folge körperlicher Anstrengungen nicht parallel verlaufen. Ebenso wurde dieser Parallelismus bei Kranken vermisst. So fand Gee[5]) bei der Untersuchung des Harns von Intermittenskranken, dass die Phosphorsäure im Beginn des Anfalls, wo der Harnstoff schon um das Dreifache vermehrt ausgeschieden wurde, eine bedeutende Abnahme zeigte. Indessen hat erst Zülzer[6]) ein näheres Verständniss für das Verhältniss zwischen N- und P_2O_5-ausscheidung eröffnet. Derselbe verglich die Menge der ausgeschiedenen P_2O_5 mit der des ausgeschiedenen N. Dieser relative Werth der Phosphorsäure ($\frac{P_2O_5}{N} \times 100$) beträgt beim normalen Menschen ungefähr 18. Im Fieber kann zwar die Gesammtausfuhr der Phosphorsäure erhöht sein, dagegen ist der relative Werth derselben stets vermindert, während in der Reconvalescenzperiode die relative Grösse der P_2O_5ausscheidung sofort bedeutend wächst und

1) Neue Charitéannalen. Bd. 2. — Vgl. Scholze, Diss. Berolin. 1879.

2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. 3. S. 309.

3) l. c. S. 321.

4) Arch. f. Anat. u. Phys. 1871. S. 14.

5) St. Berthol-Hosp. Report. Bd. 8. S. 32. 1872. Jahresb. Bd. 2. S. 210.

6) Charité-Annalen. Bd. 1. S. 673. 1876. — Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 27. — Virchow's Arch. Bd. 76. S. 223. — Harnanalyse. 1880. S. 116.

die Mittelzahl sogar übersteigen kann. Z. B. betrug in einem Fall von Morbillen:

Temp.	N	P_2O_5	Rel. Werth der P_2O_5
39.4	10.27	0.787	7.6
37.4—38.0	13.41	2.58	19.2

Bei gewissen fieberhaften Krankheiten, speciell bei Phthise, ist mehrfach eine auffällige absolute Verminderung der Phosphorsäureausscheidung beobachtet worden.

Von nicht geringerem Interesse in ihrem Verhältniss zum Stoffwechsel im Fieber ist die Ausscheidung der Schwefelsäure im Harn, da sie im Wesentlichen als das Product des Umsatzes der Albuminate und Albuminoide angesehen werden kann. Die Angaben über das Verhalten der Schwefelsäureausfuhr im Fieber sind im Ganzen sehr spärlich. Heller[1]) fand eine Vermehrung der SO_3 im Harn bei allen entzündlichen Krankheiten ohne starke Exsudatbildung, Lehmann[2]) bei Pneumonie- und Pleuritiskranken eher eine Verminderung, J. Vogel[3]) sehr wechselnde Zahlen, Parkes[4]) im Allgemeinen eine Vermehrung. In neuerer Zeit sind zwei Arbeiten von Zülzer (l. c.) und von P. Fürbringer[5]) erschienen, welche bestimmtere Resultate lieferten und namentlich auf den relativen Werth der SO_3 im Fieber Rücksicht nahmen. Darnach schwankt die absolute Menge der täglich abgeschiedenen SO_3 beim normalen Menschen in ziemlich weiten Grenzen (1,5 bis 2,5 gr.), dagegen ist nach Zülzer die relative Menge der SO_3 sehr constant (ca. 18). Im Fieber ist die absolute Tagesausscheidung der SO_3 erhöht, häufig sowohl gegenüber dem Normalwerth, jedenfalls aber, vorausgesetzt dass in beiden Zeiten gleiche Diät eingehalten wird, gegenüber dem der Convalescenz, wo der absolute Werth der SO_3 unter die Norm fällt. Der relative Werth der SO_3ausfuhr ist im Fieber wenig verändert (nach Zülzer erhöht), wogegen in der Convalescenz derselbe beträchtlich sinkt (Fürbringer, Zülzer), eine Thatsache, die von Robin[6]) für den Typhus bestätigt wurde und welche vielleicht darin ihre Erklärung findet, dass in dieser Zeit schwefelarme Albuminate mit in den Stoffwechsel hereingezogen werden und die Secretion der Galle (mit ihrem schwefelhaltigen Taurin) gesteigert ist.

Endlich ist die Ausfuhr der Chloride im Fieber vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen, speciell sind es Kali und Natron, welche an Chlor gebunden den Körper im Harn verlassen. Schon seit

---

1) Dessen Arch. 4. Jahrg. S. 516.

2) Lehrb. d. phys. Chem. Bd. 2. S. 396.

3) Neubauer und Vogel, Harnanalyse. 7. Aufl. S. 398.

4) s. Beneke, Path. des Stoffw. S. 367.

5) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. S. 849. — Virchow's Archiv. Bd. 73. S. 39. 1878.

6) Essais d'urolog. clin. Paris 1877. Cit.

langer Zeit ist eine Verringerung der Kochsalzausfuhr im Fieber bekannt; speciell hat dies Heller[1]) für die Pneumonie nachgewiesen und unter Anderen Wachsmuth in seiner oben citirten Arbeit über die Harnstoffausscheidung in der Pneumonie bestätigt, indem er neben beträchtlichen Harnstoffsteigerungen nur Spuren von Chlornatrium nachzuweisen vermochte, während mit der Reconvalescenz die Chloride wieder auftraten und allmälig zunahmen. Auf die genannten Beobachtungen gestützt, nahm man an, dass die Verminderung in jenen Krankheiten wesentlich die Folge von Ex- und Transsudationen sei. Doch ist dies jedenfalls nur zum Theil richtig; denn jene Verminderung zeigte sich auch bei Kranken mit Flecktyphus[2]), und betrug hierbei die 24stündige Chlornatriummenge in einzelnen Fällen nicht einmal $^1/_2$ Gramm. Zuweilen ist auch eine, mit der Harnstoffausscheidung parallel gehende Vermehrung im Fieber nachgewiesen, so speciell bei Intermittens (Sidney Ringer u. A.[3]).

Da das Chlor nicht nur an Natron, sondern auch an Kali gebunden im Harn auftritt, so leuchtet es ein, dass bei der Bestimmung der Chloride im Harn auf diese beiden Stoffe und ihr gegenseitiges Verhältniss zu einander Rücksicht genommen werden muss, umsomehr als Salkowski darauf aufmerksam machte, dass im normalen Harn bedeutende Mengen Kali den Körper verlassen.

Salkowski[4]) war es auch, welcher zuerst den Satz aussprach, dass bei acuten fieberhaften Krankheiten die Menge des im Harn ausgeschiedenen Kali während des Fiebers bedeutend gesteigert sei. Bei den von ihm beobachteten Fieberkranken (Pneumonie, Recurrens, Erysipelas) stieg die an einem Fiebertag gelieferte Kalimenge auf das 3—7fache des an einem fieberfreien Tag abgeschiedenen Quantums; nach der Krise nahm die Kalimenge bedeutend ab und hob sich allmälig wieder in der Reconvalescenz. Gerade entgegengesetzt verhielt sich die Natronausscheidung, indem sie im Fieber minimal wurde, um sofort mit der Krise wieder zu steigen. Der Fiebernde scheidet also mehr Kali als Natron aus, der Convalescent mehr Natron als Kali. Dieses Verhalten deutet auf einen gesteigerten Umsatz kalireicher Gewebe im Fieber hin, während für das Natron eine Retention im Fieber angenommen werden muss.

Die voranstehenden von Salkowski gefundenen Thatsachen sind neuerdings durch die Untersuchungen Zülzers[5]) und Röhman's[6]) bestätigt und ergänzt worden.

Zülzer fand den relativen Werth des Kaliums im Verhältniss

[1]) l. c.

[2]) Rosenstein, Virchow's Arch. Bd. 43. S. 377. 1868 u. A.

[3]) Huppert, l. c. S. 43. — Gee, l. c.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. 53. S. 209. 1871.

[5]) Centralblatt 1877. No. 42 und 43. S. 772. — Harnanalyse S. 141.

[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. S. 513.

zum N hoch, den des Natriums sehr niedrig, in der Convalescenz umgekehrt. Z. B. fand sich in einem Fall von Pneumonie

während des Fiebers:

N	P_2O_5	K	Na
16,4	1,29	2,92	0,25
relativ:	7,8	17,8	1,9

während der Convalescenz:

N	P_2O_5	K	Na
12,1	2,06	1,11	3,0
relativ:	17,00	9,2	24,8

Es zeigte sich also, dass mit der Verringerung des relativen Werths der Phosphorsäure im Fieber auch eine Erniedrigung der Chlornatriumausscheidung parallel ging und umgekehrt, während das Chlorkalium gerade entgegengesetzte Verhältnisse zeigte. Röhmann endlich hat die Chlorzufuhr bei Fieberkranken genau bestimmt und mit der Cl-ausscheidung im Harn und Stuhl verglichen und den Beweis erbracht, dass im Fieber weniger Chlor ausgeschieden als aufgenommen wird, obgleich die Aufnahme des Chlors vom Darm aus eine ungehinderte war und auch die Nieren selbst grössere Mengen von Chlor, welche während des Fiebers als Chlornatrium nebenbei einverleibt wurden, vollständig wieder ausschieden.

Von einer mangelhaften Secretionsfähigkeit der Niere in Beziehung auf das Chlor kann also nicht die Rede sein, vielmehr muss eine Retention des NaCl während des Fiebers angenommen werden und sieht Röhmann mit Recht den Grund dafür in dem Verhalten des Eiweisses im Fieber. Wie oben angegeben, wächst hierbei das Circulationseiweiss auf Kosten des Organeiweisses, und erfolgt der Zerfall und die Ausscheidung des überschüssigen in Circulation befindlichen Eiweisses zum Theil erst nach Eintritt der Krise. Dieses Circulationseiweiss aber ist im Stande, das NaCl zu binden und so dessen Ausscheidung im Fieber zu verhindern, während nach erfolgter Krise mit der epikritischen Harnvermehrung auch eine epikritische Mehrausscheidung von Chlornatrium erfolgen kann und, wie Röhmann nachwies, auch wirklich erfolgt.

Dass die Nahrung der Fieberkranken auf den Chlor- und Alkaliengehalt des Urins von wesentlichem Einfluss ist, ergiebt sich eclatant aus den oben angeführten Beobachtungen Röhmann's und ebenso auch aus denjenigen Dehn's[1]), welcher nach dem Genuss kalireicher Nahrung: Cafe, Fleischextract, Bier u. A. eine bedeutende Steigerung der Kaliausfuhr im Harn constatirte.

Von den übrigen anorganischen Harnbestandtheilen sei noch die Kalkausscheidung erwähnt, welche bei fieberhaften Kranken zuweilen verändert gefunden wurde. Im Allgemeinen zeigt sich im Fieber eine beträchtliche Verminderung derselben. Diese Thatsache ist von Beneke[2]) auf Grund zahlreicher Untersuchungen festgestellt und von Senator[3]) sowohl als von Zülzer[4]) später bestätigt worden.

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 13. S. 367.

[2]) Path. d. Stoffwechsels. S. 355.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 389.

[4]) Harnanalyse. 1880. S. 127.

Letzterer wies ausserdem nach, dass der relative Werth des Kalks in Fieber gegen die Norm verringert, in der Convalescenz erhöht ist, wie folgendes Beispiel zeigt:

	N.	Kalk abs.	Kalk rel.
Normaler Werth:	14,8	0,151	1,0
Erysipelas. Fieber 40°:	23,1	0,070	0,3
Reconvalescenz:	12,3	0,223	1,8

Phthisiker scheiden auffallend viel Kalk ab, wie dies von Beneke, De Renzi[1]) und neuerdings auch von Senator gleichmässig constatirt wurde.

Entsprechend der stärkeren Production und Ausscheidung der Kohlensäure im Fieber findet sich auch während desselben eine Vermehrung der freien Kohlensäure im Harn. Die erste hierhergehörige Beobachtung rührt von J. Planer[2]) her, welcher eine beträchtliche Steigerung (aufs Doppelte) des Kohlensäuregehalts im Harn eines Erysipelatösen nachwies. In neuerer Zeit hat Ewald[3]) eingehende Untersuchungen über die Menge der im Fieberharn absorbirten Kohlensäure angestellt. Er kam dabei zu dem Resultat, dass der Kohlensäuregehalt des Harns für ein und dasselbe Individuum im Fieber grösser ist, als in der fieberfreien Zeit, z. B. schied ein Recurrenskranker in einem Tag aus:

	Harnmenge.	CO_2 in Ccm.	CO_2 in pCt.	$\overset{+}{\text{Ur}}$.
in der fieberfreien Periode:	1480	126,09	8,52	23,10
im nachfolgenden Fieberanfall:	1470	193,00	13,13	33,64.

Die Grösse der Kohlensäureausfuhr geht dabei, wie ersichtlich, mit der Harnstoffausfuhr parallel, wovon die Ursache wohl darin zu suchen ist, dass mit der stärkeren Eiweisszersetzung nicht nur Nhaltige, sondern auch Nfreie Spaltungsproducte der Eiweissstoffe in grösserer Menge oxydirt werden.

Während es sich bei den bisher besprochenen Veränderungen des Harns im Fieber wesentlich um quantitative Alterationen der normalen Bestandtheile des Urins handelte, erübrigt noch, auch des Auftretens einiger weniger abnormer Stoffe im Fieberharn Erwähnung zu thun. Schon bei der Besprechung der Haemoglobinurie ist angeführt, dass in seltenen Fällen acuter fieberhafter Erkrankungen Haemoglobin im Harn beobachtet worden sei. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass im Fieber rothe Blutzellen massenhaft zu Grunde gehen, dass aber der dabei frei werdende Farbstoff doch noch vollständig in seine normalen Endproducte, den Gallen- und Harnfarbstoff umgesetzt wird, so dass in weitaus der Mehrzahl der Fälle von Fieber kein Haemoglobin als solches, sondern nur grössere Mengen von Urobilin im Urin erscheinen, dagegen ist in vereinzelten Fällen von fieberhaften Infectionskrankheiten Haemoglobinurie beobachtet worden, so von Immermann[4]) im Typhus, von Heubner[5]) im Scharlachfieber. Diese Erscheinung ist übrigens bei der grossen Seltenheit des Befundes

[1]) Jahresber. 1873. Bd. 2. S. 7.

[2]) Zeitschr. d. Ges. d. Aerzte in Wien. 1859. S. 465.

[3]) Arch. f. Anat. u. Phys. 1873. S. 1.

[4]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 12. S. 502.

[5]) Ibid. Bd. 23. S. 288.

und dem Umstand, dass gerade diese beiden Fälle sich durch nichts weniger als hohes Fieber auszeichneten, kaum als das Product einer quantitativen Steigerung des Fieberprocesses anzusehen; vielmehr ist das dabei beobachtete Freiwerden reichlicher Mengen von Haemoglobin und das Erscheinen desselben im Urin wahrscheinlich auf eine toxische Einwirkung der betreffenden Infectionsstoffe auf die Blutkörperchen zu beziehen.

So selten das Vorkommen des Haemoglobins im Fieberharn ist, so häufig wird andererseits im Fieber das Auftreten von Albumin beobachtet. Die Bedingungen, unter welchen die in practischer wie theoretischer Beziehung gleich wichtige febrile Albuminurie zu Stande kommt, sind in einem früheren Kapitel bereits ausführlich besprochen, so dass nur noch einige Gesichtspunkte speciell hervorgehoben werden sollen. Im Grossen und Ganzen ist für die Entstehung dieser Form von Albuminurie die Verminderung des Blutdruckes und der Strömungsgeschwindigkeit im Glomerulus in erster Linie massgebend, doch beherrscht dieses Moment die Pathogenese der febrilen Albuminurie jedenfalls nicht vollständig. Bei gewissen fieberhaften Krankheiten, so bei der Pneumonie und Diphtherie, ist die Coincidenz mit Albuminurie auffallend häufig, auch fällt in den Infectionskrankheiten das Auftreten der Albuminurie durchaus nicht zusammen mit der Höhe der Temperatur, ja nicht einmal immer mit einer nachweisbaren Verminderung des Blutdrucks.

Ein in dieser Beziehung sehr instructiver Fall ist auf der hiesigen Klinik von Crämer[1]) beobachtet. Ein bis dahin ganz gesunder Soldat, dessen Urin beim Eintritt ins Krankenhaus eiweissfrei gefunden wurde, bekam während seines Aufenthalts in demselben plötzlich einen Schüttelfrost und eine Temperatursteigerung von 40°. Der eine halbe Stunde nach Eintritt des Intermittensfrostes gelassene Urin war deutlich eiweisshaltig, später wieder eiweissfrei. Gerade für die Frostperiode der Intermittens ist aber bekanntlich eine Erhöhung des Blutdrucks nachgewiesen, so dass in diesem Falle auf die Blutdruckverminderung als pathogenetisches Moment der Albuminurie nicht recurrirt werden kann.

Für die Erklärung der febrilen Albuminurie bleibt in solchen Fällen, wie oben näher erörtert wurde, als wahrscheinlichstes Moment nur die specifische Einwirkung der betreffenden Infection auf die Glomerulusmembran, die durch den fieberhaften Process bedingte Ernährungsstörung derselben und endlich die individuelle Disposition des einzelnen Kranken übrig. Die Heranziehung der letzteren ist, wie oben ausgeführt wurde, für das Verständniss der transitorischen Albuminurie bei Gesunden nothwendig; dieses Moment macht sich aber auch, meiner Ansicht nach, unabweisbar in der febrilen Albuminurie geltend und ist eine Berücksichtigung desselben durch verschiedene klinische Thatsachen, wie mir scheint, geradezu geboten.

[1]) Dissert. inaug. Erlangen 1880. S. 23.

II. Einfluss des Blutdrucks und seiner Aenderungen auf die Beschaffenheit des Harns.

Im physiologischen Theil, welcher von der Absonderung des Urins handelt, ist des Näheren auseinandergesetzt, wie experimentell erzeugte Aenderungen des Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit in den Glomerulis die Secretion des Harns beeinflussen. Als das wesentlichste Resultat der dort gegebenen Erörterungen haben wir aufgestellt, dass die Wassersecretion in der Niere durch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Knäuelgefässen und die davon abhängige active Thätigkeit der Glomeruluszellen bestimmt wird und dass der Blutdruck als solcher nur als ein, jene Function der Zellen mechanisch unterstützendes Moment aufzufassen ist. Jede Steigerung des Blutdrucks und der Blutströmungsgeschwindigkeit im Glomerulus wird demnach Polyurie, die Abnahme jener Factoren Oligurie oder Anurie zur Folge haben, wie dies in den betreffenden Kapiteln über die pathologischen Veränderungen der Harnabsonderung im Detail nachgewiesen wurde. Auch dass bei mangelhafter Blutzufuhr zum Glomerulus dessen Epithelien Noth leiden und die geschwächte Function derselben den Austritt von Eiweiss in die Müller'schen Kapseln und Harnkanälchen gestattet, dass also im Gefolge der Zustände, die mit vermindertem Blutdruck und verminderter Strömungsgeschwindigkeit im Glomerulus einhergehen, regelmässig Albuminurie erscheint, ist bereits oben an den verschiedensten, der experimentellen Physiologie und der Pathologie entnommenen Beispielen eingehend gezeigt worden. Dagegen bleibt noch übrig, den Einfluss zu besprechen, welchen der veränderte Blutdruck und die veränderte Strömungsgeschwindigkeit des Bluts in der Niere auf die qualitativen Verhältnisse der Ausscheidung des Harnstoffs und der anderen Harnbestandtheile ausübt. Leider ist die Entscheidung letzterer Frage bis jetzt, wenigstens für die Pathologie, nicht möglich. Das physiologische Experiment freilich hat ergeben, dass im Allgemeinen mit der Steigerung der Wasserabscheidung auch die absoluten Mengen des secernirten Harnstoffs wachsen und umgekehrt, dass aber der Parallelismus der Harnwasser- und Harnstoffausfuhr kein durchgehends constanter ist.

Es erklärt sich dies, wie Heidenhain[1]) nachgewiesen hat, zwanglos nur mit der Annahme, dass die Wasser- und Harnstoffabscheidung an verschiedenen Stellen der Niere erfolgt und dieselben demgemäss durch die verschiedenen Ursachen der Steigerung und Verminderung der Blutgeschwindigkeit zwar gewöhnlich gleichmässig gesteigert oder herabgesetzt werden, dass aber der Grad, in welchem die Secretion des Wassers einerseits, die des Harnstoffs andererseits beeinflusst wird, nicht für beide Secretionsproducte der gleiche zu sein braucht.

Besonders erwähnt soll sein, dass in manchen Fällen die Harnstoffabscheidung

---

[1]) l. c. S. 356 ff.

weniger rasch sinkt und andererseits weniger rasch steigt, als die Wasserabscheidung. Im ersteren Fall wird demnach der Harn procentisch reicher, im letzteren procentisch ärmer an Harnstoff.

Unter pathologischen Verhältnissen dagegen ist der Einfluss, welchen die Blutdrucks- und die Blutströmungsgeschwindigkeit in der Niere auf die Abscheidungsgrösse des Harnstoffs und der übrigen Harnbestandtheile ausübt, noch keineswegs festgestellt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei Erhöhung des Arteriendrucks mit der stärkeren Wasserabscheidung auch die Secretion der wesentlichen Harnbestandtheile, speciell die des Harnstoffs erhöht wird. Sicher kann dies indessen nur entschieden werden durch die sorgfältigsten Stoffwechseluntersuchungen in ganz reinen Fällen von Druckerhöhung im arteriellen Gebiet, wo ohne jede Aenderung der Structur- und Circulationsverhältnisse der Niere, ohne jede Aenderung des Verhaltens der Athmung, der Verdauung und Stoffassimilation, der Schweissbildung etc., d. h. ohne Aenderung der Functionen, welche die Harnstoffausscheidung mitbeeinflussen, die Wirkung der Blutdruckerhöhung ungestört zur Geltung kommt. Wie leicht ersichtlich, sind demnach die Vorbedingungen für die Lösung der genannten Frage höchst complicirt, und ist es bei solchem Sachverhalt gewiss nicht wunderbar, dass eine Beurtheilung des Einflusses, den die Erhöhung des Arteriendrucks auf die Secretionsgrösse der Harnbestandtheile in Krankheiten zur Folge hat, soll sie ungetrübt sein, im einzelnen Fall enormen Schwierigkeiten begegnet und bis jetzt noch der wünschenswerthen Sicherheit entbehrt.

III. Das Verhalten des Harns bei den Störungen der Respiration, speciell bei Dyspnoe.

Als Resultat der denkwürdigen Entdeckung Lavoisier's, dass dem Sauerstoff die wichtigste Rolle bei der Verbrennung, Oxydation und Athmung zufalle, ergab sich anscheinend von selbst, dass der Sauerstoff auch für die Zersetzungsproducte im Körper der massgebende Factor sei. In diesem Sinne wurden denn auch die letzteren bis vor Kurzem lediglich als Producte der oxydativen Wirkung des Sauerstoffs aufgefasst, namentlich seit diese Anschauung durch die bekannten Grundsätze Liebig's im Gebiete des Stoffwechsels eine festere Grundlage gewonnen hatte. Es schien daraus ohne Weiteres hervorzugehen, dass durch reichliche Sauerstoffzufuhr die Zerstörung von Körpersubstanz eine ergiebigere werden müsse, bei mangelhafter Aufnahme des Gases dagegen die Oxydationsprocesse hinter dem Normalen zurückbleiben, sei es, dass weniger Endproducte der Oxydation, speciell weniger Harnstoff und Kohlensäure unter solchen Umständen gebildet und ausgeführt würden, sei es, dass wegen der Mangelhaftigkeit der Sauerstoffzufuhr die Oxydation der Körpersubstanz nicht bis zu jenen hochoxydirten Stoffen gediehe, sondern eine abnorm reichliche Ausscheidung

von weniger oxydirten Umsatzstoffen: Harnsäure, Allantoin etc. zu Stande käme. In ersterem Falle würde in Folge der geringeren Sauerstoffaufnahme absolut weniger Gewebe der Zersetzung anheimfallen, in letzterem Falle könnte immerhin dasselbe Quantum Körpergewebe, wie bei normalem Verhalten des Gaswechsels, angegriffen, aber in unvollständiger Weise oxydirt werden. Dieser letztere Modus des Stoffwechsels schien nach den Untersuchungen Bartels'[1]) im Körper bei Athmungsinsufficienz zur Geltung zu kommen. Bartels fand nämlich, gestützt auf eine Reihe klinischer Beobachtungen, dass in Fällen von gestörter Respiration das normale Verhältniss der Ausscheidungsgrössen von Harnstoff und Harnsäure sich ändert, indem der erstere abnimmt, die letztere unverhältnissmässig reichlich im Urin erscheint, so dass beispielsweise die Proportion der Harnsäure zum Harnstoff ausserhalb der Zeit der Respirationsstörung 1 : 100, während der letzteren 1 : 39 war. Besonders eclatant stellten sich die Verhältnisszahlen in einem Fall von Kohlenoxydintoxication, wo sie 1 : 380 gegen 1 : 27 betrugen. In ähnlichem Sinne, d. h. als eine durch Sauerstoffmangel bedingte Verminderung der Oxydation des Körpergewebes konnten die Versuchsresultate von Frerichs und Städeler[2]) und diejenigen von H. Köhler[3]) gedeutet werden, indem diese Forscher bei Einspritzung von Oel in die Respirationswege im Harn von Hunden und Kaninchen Allantoin nachwiesen.

Indessen zeigte sich bald, dass diese Auffassung von der Wirkung des Sauerstoffmangels auf den Stoffwechsel nicht richtig war. Durch eine verbesserte Methode, Respirationsstörungen beim Thier hervorzurufen (Einschnürung des Thorax mit elastischen Binden), constatirte zunächst Senator[4]), dass bei diesen Versuchen Allantoin ebensowenig als andere für unfertige Oxydationsproducte geltende Stoffe, wie Xanthin und Hypoxanthin im Harn der Thiere sich finden, ferner, dass die Stickstoffausfuhr bei mässigen Respirationsstörungen der normalen Nausscheidung mindestens gleichkommt und dass auch bei förmlicher Athmungsinsufficienz der Harnstoff im Urin nicht fehlte, d. h. stickstoffhaltiges Körpermaterial bis zu den normalen Endproducten zersetzt wurde. Bezüglich der Harnsäurebildung und -Ausfuhr zeigte sich übrigens, dass doch in einzelnen Fällen schwerer Athmungsbehinderung relativ grosse Mengen Harnsäure zur Ausscheidung kamen (bis 1 : 22).

In Folge der verschiedensten Erfahrungen der neueren Physiologie, vor Allem auf Grund der Untersuchungen von Voit und Pettenkofer brach sich im letzten Jahrzehnt mehr und mehr die Ueberzeugung Bahn, dass die alte Vorstellung von der direct oxydativen Wirkung des Sauerstoffs auf die Zersetzung des Körpermaterials unhaltbar sei. Es zeigte sich, dass die Eiweisszersetzung in letzter In-

[1]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 1. S. 13. 1865.
[2]) Müller's Arch. 1854. S. 393.
[3]) Zeitschr. f. d. ges. Naturwissensch. 1857. Bd. 10. S. 336.
[4]) Virchow's Arch. Bd. 42. S. 1. 1868.

stanz keine directe Folge der Sauerstoffwirkung im Körper ist, dass die erstere vielmehr ein Spaltungsprocess ist, dessen Intensität von der Sauerstoffzufuhr ursprünglich unabhängig in seinem weiteren Verlauf allerdings des Sauerstoffs bedarf und deshalb secundär nach dem jeweiligen Umfang der Spaltungen zu grösserer oder geringerer Sauerstoffzufuhr Veranlassung giebt. Und in ähnlicher Weise ist auch erwiesen, dass die Fettzersetzung und Sauerstoffwirkung bis zu einem gewissen Grad unabhängig von einander verlaufen. Voit schloss daher folgerichtig, dass „die Athembewegungen nicht die Regulatoren des Stoffwechsels sind", dass die ersteren viel mehr je nach der Intensität der Zersetzungsprocesse secundär regulirt werden.

Damit müssen sich aber auch unsere bisherigen Anschauungen über die Wirkung der Dyspnoe auf die Zersetzungsvorgänge im Körper ändern, um so mehr, als directe Versuche über die Aenderung des Stoffwechsels und die Ausscheidung der Stoffwechselproducte durch den Harn bei dyspnoischen Zuständen neuerdings in grösserer Zahl angestellt sind. A. Fränkel[1]) fand, dass bei mangelhafter Sauerstoffzufuhr eine beträchtliche Steigerung der Harnstoffausscheidung eintritt. Diese bedeutungsvolle Entdeckung Fränkel's ist seither mehrfach auf ihre Richtigkeit geprüft worden, zunächst von Eichhorst[2]), welcher dieselbe bei tracheotomirten Kindern nicht bestätigt fand. Indessen sind Untersuchungen an Kranken bei Entscheidung dieser principiellen Frage gegenüber dem Resultat des uncomplicirten Thierversuchs von vornherein nicht genug beweiskräftig und und war es daher dringend wünschenswerth, dass mit grösster Sorgfalt und unter Berücksichtigung der verschiedenen das Versuchsresultat beeinflussenden Nebenumstände angestellte Thierversuche, die für den ganzen Stoffwechsel fundamentale Frage nochmals eingehend behandelten. Solche Versuche wurden in den letzten 2 Jahren im hiesigen physiologischen Institut und im Laboratorium meiner Klinik von Penzoldt und Fleischer[3]) instituirt, und ist das Ergebniss dieser höchst dankenswerthen, mühevollen Experimentaluntersuchung in Bezug auf die obige Frage kurz folgendes:

Eine Zunahme des Harnstoffs im Harn ist beim Säugethiere die ausnahmslose Folge der Dyspnoë. Dieselbe ist aber bald bedeutend, bald nur sehr gering und zwar verschieden, je nachdem das Thier (im Stickstoffgleichgewicht) gut ernährt ist oder hungert, und weiterhin je nachdem mit der Dyspnoë angestrengte Athemmuskelbewegungen verbunden sind oder nicht. Speciell ist die Steigerung der Harnstoffausfuhr beim hungernden dyspnoischen Thiere stärker, als beim gleichmässig ernährten; ausserdem ist diese Steigerung, wenn das Thier angestrengte Muskelarbeit während der dyspnoischen Pe-

[1]) Virchow's Arch. Bd. 67. S. 273. 1876.
[2]) Ibid. Bd. 70. S. 56. 1877.
[3]) Virchow's Arch. Bd. 87. S. 210. 1882.

riode zu vollziehen im Stande ist, schon im Stadium die Dyspnoë ausgesprochen, während im entgegengesetzten Falle (Curarevergiftung) die Erhöhung der Harnstoffausfuhr sich erst in der auf die Dyspnoë folgenden Zeit geltend macht. Besonders interessant ist das weitere von Fleischer und Penzoldt constatirte Factum, dass auch in der Apnoë und in der auf sie folgenden Zeit beträchtliche Steigerung der Harnstoffausscheidung stattfindet, und weiterhin dass gesteigerte Muskelarbeit, sowie Abkühlung der Körpertemperatur für sich eine Vermehrung der Harnstoffsecretion zur Folge haben können. Neben dieser letzteren ist auch eine der Harnstoffausfuhr im Grossen und Ganzen parallel laufende Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung zu beobachten, welche der Curve der Harnstoffsecretion im Allgemeinen vorauseilt[1]).

Es wirft sich nun die Frage auf, wie diese Thatsachen zu deuten und mit unseren heutigen Anschauungen über die Einwirkung des veränderten Gasaustausches auf den Stoffwechsel in Einklang zu bringen sind. Soviel ist sicher und namentlich, wie mir scheint, den letztangeführten Versuchsresultaten von Fleischer und Penzoldt zu entnehmen, dass die Dyspnoë ein viel zu complicirter Vorgang ist, als dass alle dabei vorfindlichen Veränderungen der Beschaffenheit des Harns ohne Weiteres auf den bei der Dyspnoë herrschenden Sauerstoffmangel bezogen werden dürften. In erster Linie spielt vielmehr dabei eine unleugbare Rolle der Einfluss der dyspnoischen Muskelanstrengungen, die bekanntlich (nach Voit's Untersuchungen) nichts weniger als häufig, aber doch in einzelnen concreten Fällen (s. o.) eine Erhöhung der Eiweisszersetzung bedingen können. Weiterhin ist die Temperaturerniedrigung, die mit der Dyspnoë sich einstellt, ein nicht zu unterschätzender Factor für die Steigerung der Harnstoffsecretion.

So wie die Frage heute liegt, glaube ich, lässt sich eine exclusive Erklärung des Factums überhaupt nicht geben. Wir können nur soviel mit Bestimmtheit behaupten, dass unter dem Einfluss der Dyspnoë ein stärkerer Eiweisszerfall eintritt und eine Oxydation der reichlicheren Spaltungsproducte bis zu den normalen Endoxydationsstufen, speciell bis zum Harnstoff eintritt. Die hierzu nothwendige Sauerstoffmenge muss auch bei dyspnöischen Zuständen dem Körper zugeführt werden können und sind die starken Athembewegungen ein Ausdruck der Tendenz des Organismus, für die zur Zersetzung beanspruchten Sauerstoffmengen genügenden Ersatz einzupumpen, wie umgekehrt bei Sättigung des Blutes mit Sauerstoff, bei der Apnoë, die Spaltungsproducte des Eiweisses rascher ihre Weiterumwandlung vollziehen, weil für den wegfallenden Sauerstoff ununterbrochen neuer Sauerstoff vollauf zur Verfügung gestellt ist. Wenn Fleischer und Penzoldt auch in der auf die Apnoë folgenden Zeit eine beträchtliche Steigerung der Harn-

[1]) Bezüglich der Details muss auf die Originalarbeit verwiesen werden.

stoffausfuhr constatirten, so ist dies erklärbar, wenn man bedenkt, dass in der Apnoëperiode die Eiweissspaltung lebhafter vor sich ging und reichliche Mengen während dieser Zeit in Oxydation versetzter Stoffe nunmehr bei Nachlass der gesteigerten Sauerstoffzufuhr ihre Endoxydation vollenden.

Ausser der Erhöhung der Harnstoffsecretion und der oben erwähnten stärkeren Ausscheidung von Phosphorsäure ist noch als Stoffwechselveränderung bei der Dyspnoë anzuführen die Albuminurie, welche häufig, aber durchaus nicht constant, im Gefolge der Athmungsstörung beobachtet wurde. Die Erklärung dieser Erscheinung unter solchen Umständen bietet keine Schwierigkeiten: wie schon oben mehrfach erwähnt wurde, ist die Thätigkeit der Glomerulusepithelien wesentlich abhängig von der stetigen Zufuhr genügend Sauerstoff haltenden Bluts. Ist dasselbe relativ arm an Sauerstoff, so sind die Epithelien zeitweise nicht im Stande, das Bluteiweiss zu retiniren, und ist eine vorübergehende Albuminurie die natürliche Folge[1]).

Zucker, welcher bei asphyctischen Thieren zuerst von Alvaro Reynoso[2]) im Harn nachgewiesen wurde, ist von Senator in 2 seiner 20 Versuche ebenfalls gefunden worden; Frerichs und neuere Beobachter[3]) dagegen suchten vergeblich darnach und ist jedenfalls sicher, dass die Dyspnoe als solche nicht die Ursache der Glycosurie ist. Noch fraglicher ist das Auftreten von Allantoin im Harn von Asphyctischen, welches von Frerichs u. A. gefunden, bei allen neueren Versuchen aber constant vermisst wurde.

Anders steht es mit den Ausscheidungsverhältnissen der Harnsäure im Urin von Dyspnoischen. Wie schon oben angeführt, fand Senator bei 2 seiner Versuchsthiere eine recht beträchtliche Vermehrung der Harnsäuresecretion (im Verhältniss zum Gesammtstickstoff 1 : 83 und 1 : 22); dagegen blieb dieselbe bei dyspnöischen Thieren aus, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen, wie die Katze und das Kaninchen, überhaupt keine Harnsäure im Urin abscheiden. Nehmen wir dazu, dass Bartels beim Menschen unzweifelhaft reichliche Harnsäuremengen im Urin während der Dyspnoe constatirte, so müssen wir einräumen, dass, durch letztere veranlasst, eine Steigerung der Harnsäureabscheidung eintreten kann. Selbstverständlich ist damit aber keineswegs ausgesprochen, dass diese Vermehrung der Harnsäureausfuhr als Ausdruck einer unvollständigen Oxydation der Eiweissstoffe angesehen und die Harnsäure gleichsam als unfertiger Harnstoff aufgefasst werden darf.

[1]) Vgl. Capitel IV, „Albuminurie", S. 348 ff.

[2]) Comptes rendues. 1851. Bd. 33. S. 416.

[3]) Auch Fleischer und Penzoldt fanden in ihren Versuchen keinen Zucker.

Specieller Theil.

Capitel VII.

Verhalten des Harns in den Krankheiten der Circulationsorgane.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten der Circulationsorgane ist im Ganzen ein wenig prägnantes; Veränderungen in Menge und Zusammensetzung erfährt dabei der Urin hauptsächlich nur durch die Aenderungen des Blutdrucks, welche selbstverständlich im Gefolge jener Krankheiten nicht ausbleiben. Speciell ist es die allgemeine, als Folge der verschiedenen Herzfehler sich entwickelnde Stauung, welche auch auf die Nierenvenen sich erstreckt und damit die Absonderung des Urins in bestimmter Richtung pathologisch gestaltet (Stauungsniere, Stauungsharn).

Besonders ausgesprochen ist der Einfluss der Stauung auf den Urin bei den chronischen Herzklappenfehlern, sobald dieselben aus dem Stadium der genügenden in das der mangelhaften Compensation getreten sind. Es entwickelt sich dann eine gut charakterisirte Veränderung in der Abscheidung des Harns, welche mit Berücksichtigung der übrigen Stauungserscheinungen die Diagnose der „Stauungsniere“ zulässt. Der Harn solcher Kranken zeigt folgende charakteristischen Symptome: der Harn ist klar oder von Uratniederschlägen getrübt, seine Menge in allen Fällen sparsam, die Farbe dunkelbraun, die Reaction sauer, das specifische Gewicht hoch. Der Procentgehalt des Harns an Harnstoff ist erhöht, der absolute Gehalt des Harns an Harnstoff jedenfalls nicht abnorm gross, nach auf meiner Klinik angestellten Untersuchungen eher vermindert. Dabei enthält der Urin Eiweiss, aber immer in mässigem Grade, hyaline Cylinder, keine Epithelcylinder. Ausserdem finden sich Blutkörperchen, überwiegend rothe, im Harn. Alle diese Erscheinungen erklären sich ohne Schwierigkeit: das hohe specifische Gewicht, die Färbung des Urins aus der Concentration des Urins, die Verminderung der Diurese selbst aus der Abnahme der Blutströmungsgeschwindigkeit im Glomerulus, die Albuminurie aus der mangelhaften Zufuhr arteriellen Blutes zu letz-

terem und seinen Epithelien, während die Epithelien der Harnkanälchen durch dasselbe Moment ebenfalls wohl functionell Noth leiden und vielleicht weniger Harnstoff abscheiden können, aber schwerere Störungen, wie beim Morbus Brightii nicht erleiden; wenn sie auch in den schwersten Fällen verfetten können, so erfolgt doch nicht, wie bei der Nephritis, eine förmliche Abstossung von zusammenhängenden Epithelcomplexen; auch genügen die nur wenig veränderten Epithelien offenbar, die in solchen Krankheitszuständen mit darniederliegender Ernährung in geringerer Menge gebildeten Stoffwechselproducte vollständig zu secerniren, so dass es zur Aufspeicherung derselben im Körper und zur Urämie nicht kommt. Dass ferner, solange der Druck im Glomerulus durch die Stauung erhöht ist, Blutkörperchen austreten und dem Harn sich beimischen können, ist durch das Experiment mit Einengung der V. renalis bewiesen und bei der eigenthümlichen Anordnung der Circulation in der Niere (mit der Spannungsabnahme im Vas efferens gegenüber dem Vas afferens), wenigstens wenn die Stauung periodisch höchste Grade erreicht, begreiflich. Ebenso begreiflich ist das Auftreten hyaliner Cylinder im Stauungsharn, da diese, wie oben [1]) ausgeführt, im Wesentlichen nur aus geronnenem Eiweiss bestehen.

Ausser dieser Stauung in der Nierencirculation als Symptom allgemeiner Venenstauung bei Herzfehlern kommen auch **locale** Hindernisse für den Abfluss des Nierenvenenblutes vor, welche Veränderungen der Harnabsonderung zur Folge haben können. Speciell sind es die **Thrombosen der Nierenvenen** oder der V. cava inf. an der Stelle der Einmündung der V. renalis, welche hierher gehören. In weitaus der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um marantische Thrombosen, welche in der letzten Zeit des Lebens sich ausgebildet haben und die Harnabsonderung nicht mehr in irgend typischer Weise beeinflussen können.

In einem Falle von Bartels [2]) dagegen, wo die Obduction Thrombose der V. cava inf. ergab, lebte der Kranke noch mehrere Monate anscheinend ohne Beeinträchtigung der Herzthätigkeit. Bei diesem Patienten zeigte der Urin **keine Verminderung seines Volums**, gewöhnlich deutlich blutige Färbung, viel Eiweiss, im Sediment rothe Blutkörperchen, **Epithelialschläuche** und Harncylinder. Leider ist über das Aussehen der Nieren in diesem Falle nichts Positives mitgetheilt, und der Verdacht, dass hierbei noch entzündliche Veränderungen in der Niere mitgespielt haben und auf die Beschaffenheit des Urins von Einfluss waren, nach dem Harnbefund, speciell der Beschaffenheit des Sediments, entschieden berechtigt. Auch ist es sehr wahrscheinlich, dass hier genügende Collateralbahnen sich eröffnet hatten. Es lässt sich demnach der Fall, so wichtig er im Uebrigen für die Theorie [3]) der Wasserabscheidung in der Niere wäre, im Allgemeinen nur

[1]) s. S. 445.

[2]) Nierenkrankheiten, S. 39.

[3]) s. o. Physiologie der Urinabscheidung, S. 312.

wenig verwerthen, namentlich nicht in dem Sinne, wie Bartels[1]) es gethan, um aus einer dabei stattfindenden reichlichen Harnwasserabsonderung einen Grundunterschied zwischen dem Verhalten der Niere bei allgemeiner und dem bei lokaler Stauung abzuleiten.

Es ist klar, dass auf die oben angegebenen durch Herzschwäche und Stauung bedingten allgemeinen Störungen in der Urinsecretion bei der Untersuchung und Beurtheilung der Beschaffenheit des Harns von Herzkranken im speciellen Falle stets Rücksicht genommen werden muss und dass wir eigenartige Veränderungen des Urins bei dieser oder jener Herzkrankheit von vornherein kaum erwarten können. Vielmehr kommen alle die genannten Eigenschaften des Stauungsharns stärker oder schwächer zur Beobachtung, sobald der Herzfehler mit Schwäche der Herzenergie in höherem oder geringerem Grade sich complicirt, weswegen über das Verhalten des Harns bei den chronischen Herzklappenfehlern nur noch einiges Wenige anzuführen ist. Ausser der Stauungsniere findet man bei denselben zuweilen als Complication wirkliche, von der Stauung unabhängige Nephritis, wodurch der Harn im Sinne der letzteren (s. u.) beeinflusst werden kann, ferner von der Klappenerkrankung ausgehende Niereninfarcte mit Hämaturie, die übrigens auch fehlen kann. Ueberwiegt Anfangs die in Folge der Herzerkrankung sich entwickelnde Herzhypertrophie speciell bei Aorteninsufficienz, so kann sich dies in stärkerer Diurese kundgeben, ebenso wächst auch bei den aus anderen Gründen entstandenen linksseitigen Herzhypertrophien in Folge des stärkeren Blutdrucks und der grösseren Blutströmungsgeschwindigkeit die Harnmenge und soll dabei die Harnstoffausscheidung sich vermehren, eine Annahme, die übrigens erst der einwandsfreien Bestätigung am Krankenbett bedarf. Später, mit dem Beginn der Mangelhaftigkeit der Compensation, tritt eine Verminderung der Diurese ein, welche mit der Zunahme der Oedeme besonders stark hervortritt, womit zugleich eine Abnahme der Harnstoff- und Chlorabscheidung einhergehen kann.[2])

Wie die chronische Endocarditis, so giebt auch die acute Endocarditis zu hämorrhagischen Infarcten Veranlassung und damit zu eventuellem Auftreten von Blut im Urin.

Besonders prägnant, wenigstens nach meiner Erfahrung, sind die Veränderungen des Harns bei der acuten septischen Endocarditis, indem sich im Verlaufe derselben Nephritis und miliare Abscesse der Niere auf septischer Grundlage entwickeln und Albuminurie bedingen[3]). In den von mir beobachteten Fällen enthielt das Harnsediment zahlreiche z. Th. körnige Cylinder, der Urin reichlich Eiweiss, dessen Menge viel zu gross war, als dass die Albuminurie von dem gleich-

---

[1]) l. c. S. 177.

[2]) Brattler, Beitrag etc. Habilitationsschr. München 1858. — Schmidt's Jahrb. Bd. 104. S. 16.

[3]) s. meine Arbeit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 22. S. 269. — Litten, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2. Sep.-Abdr. S. 75. 1880.

zeitig bestehenden Fieber hätte abhängig gemacht werden können. Blut erscheint im Urin nach Litten bei der septischen Endocarditis sehr selten, häufig dagegen bei der „rheumatoiden" Form der mycotischen Endocarditis, wobei Litten die Hämaturie in paroxysmalen Anfällen von 8tägiger Dauer eintreten sah, bedingt, wie die Obductionen lehrten, durch frische hämorrhagische Entzündung der Nieren.

Sehen wir von der septischen Form der Myocarditis ab, welche ebenso wie die Endocarditis nur ein einzelnes Glied in der Kette der septischen Infectionssymptome darstellt und daher mit gleichen Veränderungen im Harn, wie diese, einhergehen kann, so bewirkt die acute wie die chronische Myocarditis gewöhnlich Veränderungen im Harn, wie sie die Folgen geschwächter Herzarbeit sind: Verminderung der Diurese und Albuminurie. Diese letztere ist übrigens auch in manchen Fällen zweifellos abhängig von einer gleichzeitigen Nephritis, einer Complication, deren häufige Coincidenz mit Myocarditis bekanntlich vor allem Buhl[1]) betont hat. Dass in solchen Fällen Epithelialcylinder und Blutkörperchen im Urinsediment nicht fehlen, bedarf kaum der Erwähnung.

Bei der Pericarditis spielen die complicirenden, das Myocard betreffenden Ernährungsstörungen und entzündlichen Affectionen eine so wesentliche Rolle, dass die dadurch bewirkte Arbeitsschwäche des Herzens als Hauptursache der Veränderungen der Harnabsonderung bei der Pericarditis angesehen werden muss. Auf diese Weise wird es zu erklären sein, wenn Albuminurie, Verminderung der Diurese und die übrigen Symptome des Stauungsharns bei Pericarditiskranken auftreten. Freilich wirkt auch in demselben Sinne das die Herzbeutelentzündung gewöhnlich begleitende Fieber und die Reichlichkeit der Exsudation mit ihrer dadurch hervorgerufenen Compression des Herzens und Erschwerung der Blutströmung im letzteren. Es wird daher im einzelnen Fall von Pericarditis sich fragen, welches von den genannten Momenten bei der Erzeugung der Stauung im Venensystem und Erniedrigung des arteriellen Drucks die Hauptrolle spielt. Ob durch die Exsudation selbst weitere Veränderungen des Urins speciell eine Verminderung der Chlorausscheidung, wie F. Heller[2]) seinerzeit behauptete, bedingt werden, muss mindestens fraglich erscheinen.

Die in Fällen von Atherom der Arterien beobachteten Harnveränderungen sind von untergeordneter Bedeutung und secundärer Natur. So ist die Albuminurie, welche dabei zuweilen auftritt, theils die Folge der mit der Arteriosclerose nicht selten einhergehenden Nierenerkrankungen, theils mit einer jene Gefässveränderung häufig complicirenden Herzhypertrophie in Zusammenhang zu bringen, indem diese letztere mit der Zeit ihre Compensationsfähigkeit verliert und zu Stauungen Veranlassung giebt.

---

[1]) Mitth. aus dem pathol. Institut in München 1878. S. 38. 70.

[2]) Dessen Arch. Bd. 1. S. 23. 1844.

Capitel VIII.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten der Respirationsorgane.

Die Abscheidung des Harns und seiner Bestandtheile wird, wie im Voraus erwartet werden kann, durch die Krankheiten der Respirationsorgane in wesentlicher Weise beeinflusst. In einer grossen Reihe von Respirationskrankheiten ist die Circulation des Blutes im Lungenkreislauf dadurch gestört, dass abnorme Widerstände in den Lungen für die Blutströmung geschaffen und die regelmässigen, die letztere begünstigenden Respirationsbewegungen beeinträchtigt sind. Wenn nun auch die daraus erwachsenden Folgen — die Verringerung und Verlangsamung der Circulation in den Lungen — durch die Hypertrophie des rechten Herzens theilweise ausgeglichen werden, so ist diese Compensation doch in zahlreichen Fällen eine höchst ungenügende, namentlich wenn aus irgend welchem Grunde die Hypertrophie unvollständig zu Stande kommt, oder nach kurzer oder längerer Zeit ihre Energie sich erschöpft. Daraus resultirt mehr oder weniger starke Stauung in den Körpervenen, die in vielen Fällen dadurch noch direct verstärkt wird, dass die Saugwirkung des Thorax und damit das Einströmen des Venenbluts in denselben Noth leidet. Aus dem angeführten Verhalten des Blutstroms wird die geringere Füllung der Arterien und die Verlangsamung der Blutströmung in den Körpercapillaren ohne Weiteres erklärlich. Die geringere Zufuhr arteriellen Blutes zu den Glomerulis und die verringerte Strömungsgeschwindigkeit in denselben zieht aber die bekannten Veränderungen im Urin nach sich, welche wir schon öfters als die Charactere des Stauungsharns beschrieben haben. Diese sehen wir denn auch in den meisten Respirationskrankheiten ausgesprochen: im Harn von Kranken mit Bronchitis chronica oder Emphysem nicht weniger, als bei den Pleuritikern. Ausser den Folgen dieser Circulationsstörungen muss sich nun aber bei den Respirationskrankheiten speciell der Einfluss der damit einhergehenden Dyspnoë geltend machen. Mag diese letztere durch die Verringerung des die Lunge durchströmenden Blutquantums, oder durch die Verlangsamung der Circulation und Erhöhung der Sauerstoffabgabe in den Körpercapillaren bedingt sein oder mag die Venosität des Blutes und die Dyspnoë bedingt sein durch directe Mangelhaftigkeit der Sauerstoffzufuhr zu den Alveolen in Folge stenosirender Krankheitsprocesse in den Athmungswegen, von Compression oder Infiltration der Lungen etc., immer wird damit ein veränderter Gasgehalt des Blutes, eine relative Verarmung an Sauerstoff und Ueberladung mit Kohlensäure verbunden sein. Damit muss auch nothwendig der allgemeine Körperstoffwechsel Veränderungen erfahren. Welcher Art diese letzteren sind und wie sich dieselben im Harnbilde kund-

geben, ist oben (S. 469 ff.) des Näheren ausgeführt und soll hier nur kurz daran erinnert werden, dass unter dem Einfluss der Dyspnoë ein stärkerer Eiweisszerfall eintritt und unter gewissen Umständen eine Steigerung der Harnstoff- und Harnsäureausfuhr beobachtet wird.

Ausser den Wirkungen der Stauung und Dyspnoë auf die Harnabscheidung kommen in einer Reihe von Fällen das Fieber, die Inanition, endlich auch Complicationen von Nierenerkrankungen mit in Betracht. Auf diese Weise gestaltet sich das Harnbild in den einzelnen Respirationskrankheiten sehr mannigfaltig und ist es nicht möglich, bestimmte Typen für jede derselben aufzustellen. Es sollen daher in der folgenden Zusammenstellung nur diejenigen Harnveränderungen Erwähnung finden, welche mit einer gewissen Regelmässigkeit bei speciellen Krankheiten der Respirationsorgane vorkommen.

In den leichteren Formen von Bronchitis bietet der Harn keine Abweichung von der Norm dar; sobald aber höheres Fieber oder andererseits stärkere Stauungserscheinungen auftreten, so verändert sich das Harnbild im Sinne jener Complicationen. Sind die Stauungen vorherrschend, so erscheinen zuweilen grössere Mengen von Eiweiss im Urin und kann es dann fraglich sein, ob die Albuminurie die Folge oder die Ursache der Bronchitis sei, da Bronchitiden typischer Natur im Verlauf des Mb. Brightii sich einstellen, ein Factum, auf das neuestens wieder Lasègue aufmerksam gemacht hat. Mit dem Harn von Emphysemkranken verhält es sich ganz ähnlich, wie mit dem von Bronchitikern. In leichten Fällen, oder in Fällen, wo durch Entwickelung rechtsseitiger Herzhypertrophie genügende Compensation zu Stande kam, ist die Menge und Beschaffenheit des Urins nicht alterirt. Je mehr aber im weiteren Verlaufe der Krankheit die Stauungserscheinungen sich entwickeln, um so dunkler und spärlicher wird der Urin, um so häufiger enthält er Eiweiss und Blutkörperchen, um so leichter bilden sich die uratreichen Sedimente. Sie dürfen aus Gründen, die oben näher erörtert wurden [1], nicht als der Ausdruck mangelhaft zu Stande kommender Oxydation im Körper angesehen werden, zumal auch gerade beim Emphysem Fälle zur Beobachtung kommen, wo die Harnsäureexcretion sogar bedeutend vermindert ist [2].

Ganz besonders deutlich tritt die Verlangsamung der Blutströmung und Venenstauung als Folge der Krankheit zu Tage bei der Pleuritis exsudativa. Im Beginn der Krankheit nimmt mit dem Auftreten des Exsudats die Harnmenge sehr beträchtlich ab. Die Ursache hiervon liegt zum kleinsten Theil in der mit der Exsudatbildung einhergehenden Wasserverarmung des Bluts. Dazu ist die Quantität der in den Pleuraraum exsudirten Flüssigkeit in toto viel zu gering und vor Allem, da im Gegensatz z. B. zu einem intensiven Darmkatarrh kein Abfluss derselben stattfindet, in jedem Zeitmoment zu beschränkt, um dauernde Oligurie zu veranlassen. Vielmehr ist die letztere durch die starke Herabsetzung des arteriellen Drucks und die Verlangsamung der Blutströmung bedingt, für welche unter den obwaltenden Um-

[1]) Allgem. Theil, krystallisirte Sedimente. S. 421.

[2]) s. H. Ranke, Habilitationsschr. München 1858. S. 31.

ständen in Folge der direct die diastolische Ausdehnung des Herzens behindernden Raumbeschränkung im Thorax, der mangelhaften Entleerung der Venen und Zerrung der grossen Gefässstämme sowie der Erschwerung der Respirationsbewegungen Grund genug vorhanden ist. Neben der Verminderung der Harnmenge beobachtet man in solchen Fällen, wie schon oft bemerkt, eine Erhöhung des specifischen Gewichts, Albuminurie etc. Alle diese Symptome schwinden, sowie die Resorption des Exsudats beginnt, oder durch Paracentese die Flüssigkeit aus dem Thorax entleert wird; auch die Zusammensetzung des Harns verändert sich dann: während vorher die Chloride des Harns, namentlich bei rascher Entwicklung des kochsalzreichen Exsudats, in verringertem Maasse zur Ausscheidung kamen, steigt mit dem Verschwinden des pleuritischen Exsudats der Chlornatriumgehalt des Urins in auffälliger Weise[1], z. B. bei einem Kranken von Brattler von 6,7 auf 14,5.

Ist die Pleuritis auf septischem Boden entstanden, so bietet der Harn die bei der Sepsis besprochenen Eigenthümlichkeiten, beim Empyem mit Fäulnissentwicklung die aromatischen Producte derselben: in einem Falle fand Brieger[2]) die enorme Menge von 0,63 Phenol im Harn, während er bei der serösen Pleuritis[3]) Phenol ganz vermisste und von Indigo nur Spuren nachwies; dagegen waren in einem Falle von putrider Bronchitis[4]) die Zersetzungsproducte im Harn sowohl das Phenol als das Indoxyl wieder in sehr beträchtlicher Menge vorhanden; in diesem Falle enthielt das fötide Sputum des Patienten Skatol, Phenol und sehr viel Oxysäuren.

Eine specielle Besprechung verdienen die acuten und chronischen Entzündungsprocesse der Lunge. Bei kaum einer anderen Krankheit sind so viele Harnanalysen gemacht worden, als bei der acuten croupösen Pneumonie; wenn dabei auch wenig für die Kenntniss des speciellen Stoffwechsels bei dieser Krankheit erzielt wurde, so ist doch gerade sie es gewesen, an der die Verhältnisse der Harnabscheidung beim Fieber studirt wurden. Die Menge des gelassenen Harns ist beträchtlich vermindert, in der ersten Zeit der Reconvalescenz zuweilen stark vermehrt (s. o. Polyurie), das spec. Gewicht erhöht, die Reaction sauer, die Farbe dunkelrothgelb; häufig lässt der Harn ein Sediment fallen, dem früher klinische Bedeutung beigemessen wurde, das aus Uraten bestehende Sedimentum lateritium. Die Sedimentbildung ist, wie Scheube[5]) gefunden hat, von dem procentischen

---

[1]) s. u. A. Brattler, Habilitationsschr. München 1858. — Schmidt's Jahrb. Bd. 104. S. 15. — Howitz, Ueber das Verhalten der Chlorverbindungen im Urin. Ibidem. Bd. 95. S. 282. — Levy, Om seröse etc. Kbhvn. 1879. Jahresb. Bd. 2. S. 159.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 547.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. Sep.-Abdr. S. 11. Tab. 6.

[4]) l. c. Tab. 9.

[5]) Arch. d. Heilk. Bd. 17. S. 185. 1876.

Gehalt an Harnsäure und sauren Substanzen abhängig; je mehr der Harn des Pneumonikers Harnsäure enthält und je saurer er nebenbei ist, um so leichter und stärker erscheint der Absatz der Urate; speciell ist es der Reichthum des Urins an saurem phosphorsaurem Natron, das durch Zerlegung des harnsauren Alkalis das saure harnsaure Salz und später die Harnsäure zur Abscheidung bringt [1]). Aus Scheube's Untersuchungen geht ferner hervor, dass gerade während der Krise am häufigsten Sedimente auftreten, aus Gründen, die oben [2]) näher angegeben wurden. Die Harnsäureausscheidung selbst ist bei der Pneumonie im Allgemeinen absolut vermehrt und namentlich auch relativ im Verhältniss zum Harnstoff. Dieser letztere wird in Folge des Fiebers und stärkeren Eiweisszerfalls bei der Pneumonie in grösserer Menge abgeschieden als in der Norm, wie dies aus zahlreichen Arbeiten hervorgeht. Schon Zimmermann [3]) constatirte, dass trotz Aderlässe, schmaler Kost und Exsudation der Harnstoffgehalt des Urins auf das Doppelte von dem des Gesunden stieg (65.8 pro die) und nahm schon sehr richtig an, dass hier abnorme, bis zur Acme der Krankheit in steigender Progression fortschreitende Umsetzungsprocesse im Körper vor sich gehen, denen zu Folge „Alles in diese Bewegung mit hineingerissen wird,“ wobei ein Theil der gebildeten Producte in Form von Harnstoff und Harnsäure in vermehrter Quantität bis zum kritischen Tag hin ausgeschieden wird. Spätere Arbeiten über diesen Gegenstand haben das genannte Resultat bestätigt, namentlich zeigte sich die Menge des Harnstoffs auch vermehrt im Vergleich zur Harnstoffausfuhr bei Gesunden, welche auf gleiche Diät mit den Pneumonikern gesetzt waren [4]). Auch in der epikritischen Zeit ist die Harnstoffausscheidung in exquisiter Weise erhöht (s. Fieber), wie dies u. A. namentlich aus den Beobachtungen Fränkel's [5]) hervorgeht. Neben den hohen Harnstoff- und den Harnsäurezahlen macht sich bei der Pneumonie, wie in allen fieberhaften Krankheiten, auch eine Ammoniaksteigerung geltend (Duchek [6]), Koppe [7]), Hallervorden [8]): ich selbst kann nach eigenen Erfahrungen diese Thatsache nur bestätigen und speciell hinzufügen, dass gerade die Pneumoniekranken es waren, bei welchen ich besonders hohe Ammoniakmengen im Urin antraf [9]). Wesentlich verändert ist ferner die Excretion der mineralischen Bestandtheile. Die absolute Grösse der SO_3ausfuhr erscheint während der

[1]) s. C. Voit u. F. Hofmann, Bayer. acad. Sitzungsber. 1867. S. 279.

[2]) s. allgem. Theil, Sedimente.

[3]) Prager Vierteljahrsschr. Bd. 9. S. 4. 1852. S. 97.

[4]) Lemke, Diss. Gryphiae 1858.

[5]) Charité-Annal. Jahrg. II. 1875. S. 320.

[6]) Wiener Wochenbl. der Aerzte-Ges, 1864. S. 461.

[7]) Petersb. med. Zeitschr. 1868. S. 75.

[8]) Arch. f. exper. Path. 1880. Bd. 12. S. 249.

[9]) Societ. Ber. Erlang. 1879. Juli.

Acme gesteigert[1]) (1,8 bis 3,5 gegen 1,5 bis 2,3 beim Gesunden), die relative (im Verhältniss zum N) nicht verändert zu sein, dagegen ist die Schwefelsäureausscheidung in der Reconvalescenz absolut und auch relativ vermindert (11,5 gegen 13 Mittelwerth beim Gesunden). Die P_2O_5 verhält sich bezüglich ihres Ausfuhrwerthes insofern ähnlich, als auch hier in der fieberhaften Zeit häufig hohe (aber auch niedrige[2]) Zahlen gefunden werden; dagegen ist der relative Werth der P_2O_5 entschieden erniedrigt (Zülzer[3]) 5 bis 7 : 17 bis 20, in der Reconvalescenz wieder erhöht. In zahlreichen Fällen geprüft und besonders interessant ist das Verhalten der Ausscheidung der Chloride im Verlaufe der Pneumonie. Dieselben verschwinden auf der Höhe der Krankheit ganz oder fast ganz aus dem Harn, um mit der Abnahme der Entzündung darin allmälig wieder zu erscheinen. Diese wichtige Thatsache ist von W. Redtenbacher[4]) auf Grund von Untersuchungen an 80 Pneumonikern entdeckt und seither vielfach bestätigt worden[5]). Ursprünglich wurde die Chlorverminderung im Urin mit der Bildung des pneum. Exsudats in Beziehung gebracht; allein es zeigte sich bald, dass die Chloride auch bei anderen fieberhaften Krankheiten in verringertem Maasse zur Abscheidung kommen, ein Factum, dessen Zustandekommen durch die Untersuchungen Röhmann's[6]) in neuester Zeit erklärbar wurde. Wie das Chlor verhält sich das Natron, während die Abscheidung des Kali gerade umgekehrt in der Zeit der Acme abnorm gross ist, um nach der Krise auf niedrige Werthe zu sinken (Salkowski[7]). Von abnormen Bestandtheilen erscheinen im Urin der Pneumoniker zuweilen die Gallenbestandtheile speciell bei der biliösen Form der Pneumonie, ferner Producte der Eiweissfäulniss in grosser Menge, wenn die Infiltrationen gangränös zerfallen, so in einem Falle Brieger's[8]), wo in der ersten Periode der Pneumonie nur Spuren von Indigo und selbst durch Millon's Reagens kein Phenol nachweisbar war, mit Beginn der Gangrän dagegen viel Indigo und über 0,1 Phenol (pro Tag) im Urin auftrat. Endlich ist sehr häufig (fast in der Hälfte der Fälle[9]) Albumin im Harn nachzuweisen. Die Ursache hiervon ist theils im Fieber zu suchen, theils im pneumonischen Process als solchem, indem gerade bei der Pneumonie die Albuminurie häufiger ist, als bei anderen fieberhaften Krankheiten. In einer Anzahl von Fällen ist die-

---

[1]) Fürbringer, Virchow's Arch. Bd. 73. S. 39. 1878.

[2]) J. Vogel (Neubauer u. Vogel). S. 335.

[3]) Charité-Annal. Bd. 1. S. 683/84. 1876.

[4]) Wiener Zeitschr. Jgg. 6. 1850. S. 373.

[5]) Zunächst von L. S. Beale, Med. chir. transact. Vol. 35. S. 325. 1852.

[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. S. 513. 1880. S. o. Fieber.

[7]) Virchow's Arch. Bd. 53. S. 209. 1871.

[8]) l. c. Tab. 8.

[9]) Crämer, Diss. inaug. Erlangen 1880, in 67 auf meiner Klinik beobachteten Fällen 30 Mal.

selbe von einer Complication mit Nephritis abhängig, sei es, dass diese die Grundkrankheit darstellt, sei es, dass sich Nephritis vielleicht in Folge der Ausscheidung des pneumonischen Infectionsstoffes[1]) an die Lungenentzündung anschliesst; in solchen Fällen finden sich neben Albumin Epithelialcylinder, Blut etc. In einem Falle hat Minot[2]) dabei paroxysmale Hämoglobinurie beobachtet; es handelte sich in demselben übrigens um eine chronische katarrhalische Pneumonie, zu deren Besprechung wir hiermit übergehen.

Bei der chronischen Pneumonie bezw. Phthisis pulmonum concurriren eine solche Menge von Momenten, welche die Beschaffenheit des Harns, jedes in seiner Weise beeinflussen, dass es unmöglich ist, allgemeine Grundsätze für die Veränderungen des Harns bei Phthisikern aufzustellen. Man vergegenwärtige sich nur die mit der Krankheit einhergehenden Verdauungsbeschwerden, Diarrhöen, die Schweisse, die Anaemie, das Fieber, die so gewöhnliche Complication mit Nierenaffectionen etc. um die Werthlosigkeit der meisten bei Phthisikern angestellten Harnanalysen richtig zu würdigen. Die Urinmenge ist im Grossen und Ganzen der Höhe des Fiebers adäquat verringert, zuweilen vermehrt, namentlich, wenn Schweisse und Diarrhöen zurücktreten, wie dies Geist[3]) seinerzeit speciell für die Phthise im hohen Greisenalter nachwies. Die Harnstoffausscheidung, im Allgemeinen allerdings von der Fieberhöhe abhängig, ist meist reducirt; so schied z. B. in einem von mir beobachteten Fall der stark fiebernde Phthisiker im Tag (Durchschnitt aus 8tägiger Untersuchungsreihe) 33,5 Harnstoff aus, während bei einer gleich ernährten Controlperson, die tägliche Harnstoffausfuhr 39,6 betrug[4]). Dagegen schied der Phthisiker fast 3 Mal soviel Ammoniak aus, als die gleich genährte gesunde Person, nämlich durchschnittlich (aus 6 Tagen) im Tage per Cent. 0,04, absol. 0,419 NH_3 gegen 0,009 pCt. und 0,153 abs. Die Chlorausscheidung ist ebenfalls vom Fieber beherrscht, womit W. Redtenbacher's[5]) ursprügliche Annahme, dass bei frischer Infiltration, analog dem Verhalten der Chloride in der Pneumonie, das Chlor aus dem Urin bei Tuberkulösen verschwinde, im Einklang steht. Die Phosphorsäure wird, wie Stockvis[6]) aus seinen an 18 Phthisikern angestellten Untersuchungen schloss, in geringerer Menge ausgeschieden, als von anderen Kranken (1,25 pro die), vielleicht weil die Phthisiker mit dem Sputum viel Phosphorsäure verloren. Dabei constatirte er für gewisse, ohne Diarrhöe und erhebliche Temperatursteigerung verlaufende Fälle eine Vermehrung der Erdphosphate im Urin, wie dies schon

---

[1]) s. o. allgem. Theil, Albuminurie. — Mommsen, Deutsche med. Wochenschr. 1879. No. 36. 37. — Kannenberg, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. S. 509.

[2]) Boston med. Journal. 1879. Jahresb. 2. S. 165. Aehnliche Fälle scheint Mettenheimer (Würzb. med. Zeitschr. Bd. 3. S. 1. 1862) beobachtet zu haben.

[3]) Klinik der Greisenkrankheiten. Erlangen 1857—60. S. 358.

[4]) Uebrigens variirten die Harnstoffmengen sehr bedeutend von 24,0 bis 46,3 Grm. pro die. Letztere Zahl war überhaupt die höchste, welche in der vergleichenden Untersuchungsreihe beobachtet wurde, so dass also der Phthisiker an diesem Tage mehr Harnstoff ausschied, als der Gesunde.

[5]) l. c. S. 375.

[6]) Congrès internat. des sciences méd. Amsterdam 1879. — Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. S. 605.

früher von Beneke[1]), de Renzi[2]) und Senator[3]) gefunden worden war. Letzterer[4]) fand auch eine beträchtliche Indigoausfuhr bei vorgeschrittener Lungenschwindsucht. Mit dem Hinzutreten von Nierenaffectionen endlich erscheinen im Harn der Phthisiker die für die Amyloiddegeneration oder parenchymatöse Entzündung der Nieren characteristischen Erscheinungen, in einzelnen Fällen auch diejenigen der Nephrophthise. Indem wir in dieser Beziehung auf das betr. Capitel verweisen, soll nochmals hervorgehoben werden, wie mannigfaltig das Harnbild durch diese und andere Complicationen werden muss, und wie daher die Beurtheilung der im einzelnen Falle gefundenen Veränderungen des Urins eine genaue Berücksichtigung der jeweiligen Verhältnisse verlangt.

Capitel IX.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten des chylopoëtischen Apparates.

Die Veränderungen, welche der Harn unter dem Einfluss von Krankheiten der Digestionsorgane erfährt, sind keineswegs prägnant. Durch das Darniederliegen oder die Störungen der Functionen des chylopoëtischen Apparates muss zwar die quantitative Abscheidung der Stoffwechselproducte eine andere werden, indessen gewinnt das Harnbild der einzelnen Krankheit hierdurch keinen typischen Character und nur in den seltensten Fällen kommt es zur Bildung abnormer, specifischer, im Harn zur Ausscheidung gelangender Stoffe.

Was zunächst die Harnbeschaffenheit in den Krankheiten des Magens und Darms betrifft, so ist dieselbe meist derjenigen bei Hungerzuständen ähnlich, da die Assimilation der Nahrung bei jenen Krankheitszuständen herabgesetzt oder ganz aufgehoben ist. Zuweilen haben jene Krankheiten, speciell die Magenkrankheiten, auf die Reaction des Harns einen wesentlichen Einfluss. Nachdem schon Bence Jones[5]) darauf aufmerksam gemacht hatte, dass die Reaction des Urins durch die Abscheidung von saurem Magensaft weniger sauer, beziehungsweise neutral oder alkalisch werden könne, Behauptungen, welche seither bestätigt wurden, hat diese Reciprocität in der Absonderung jener 2 sauren Secrete, des Magensafts und Harns, neuerdings durch die interessanten Versuche Maly's eine feste Stütze und Erklärung erhalten. Maly[6]) zeigte zunächst, dass, wenn man den durch Ein-

---

[1]) Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. S. 356.
[2]) Il Morgagni 1873. Jahresb. II. S. 7.
[3]) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 389.
[4]) Ibid. S. 371.
[5]) Philosophical Transact. 1849. S. 235.
[6]) Hermann, Handb. d. Physiologie. Bd. 5. II. S. 69.

führen von reizenden Substanzen in den Magen zur Abscheidung gebrachten Magensaft durch gleichzeitige Zufuhr von Calciumcarbonat neutralisirt, der vorher sauere Urin des Versuchsthiers schon nach 15—20 Minuten neutral, oft auch alkalisch wird, ebenso wie diess in Quincke's[1]) Versuchen der Fall war, wenn er an Magenfistelhunden dafür sorgte, dass die Magensäure durch Ausspülung vollständig entfernt wurde. Da das Blut trotz seiner alkalischen Reaction sauer reagirende Salze speciell das primäre Natriumphosphat NaH_2PO_4 enthält, und dieses nach Maly Chloride, speciell auch NaCl, durch Diffusion zerlegt und HCl frei macht, welche letztere selbst rascher diffundirt, als die alkalischen Substanzen, so ist es begreiflich, dass durch den Magensaftsecretionsprocess das Blut relativ arm an saueren Substanzen wird. Gelangt dieses Blut in die Nieren, so wird in diesen trotz ihrer Diffusionsfähigkeit weniger sauere Substanz secernirt werden können und so der Harn neutral oder alkalisch werden müssen. Damit stimmen denn nun auch einige klinische Facta überein: der Harn bei der Gastritis acuta, wo weniger Salzsäure im Magen secernirt wird, ist Uratreich sauer; der Urin nach regelmässigen künstlichen Entleerungen des sauern Mageninhalts bei Magendilatation alkalisch (Quincke), ebenso nach häufigem Erbrechen (Bence Jones, Stein[2]). Der Vorgang in diesen Fällen ist der, dass die Säure aus dem Magen entfernt und ihre etwaige Resorption in das Blut verhindert wird; vor Allem aber kommt meines Erachtens dabei eine relativ stärkere Abscheidung von Magensäure in Betracht, indem die in den Magen bereits diffundirte Säure durch Ausspülung oder Erbrechen dem Körper entzogen und daher durch neue Säureabscheidung theilweise ersetzt wird.

Auch die Menge des Urins steht mit den Wasserabscheidungs- und -resorptionsverhältnissen im Digestionskanal in einem reciproken Verhältniss. Leidet die Resorption der Flüssigkeit im Magen, so wird weniger Urin abgeschieden, so in Fällen von Gastrectasie[3]). Besteht Durchfall und damit eine beträchtliche Wasserabfuhr durch den Darm aus dem Körper, so ist die Urinsecretion auf ein Minimum beschränkt; am ausgesprochensten ist dies der Fall bei der Cholera nostras und umgekehrt tritt um so stärkere Obstipation ein, je reichlicher ceter. par. die Urinsecretion im einzelnen Falle ist. Bei Verschliessungen des Darms ist in der Regel die Verminderung der Urinmenge um so grösser, je höher oben im Dünndarm die Stenose sitzt, weil hierbei die aufsaugende Fläche des Darmstücks eine beschränktere ist. Dazu kommt allerdings, wie Leichtenstern[4]) mit Recht hervorhebt, dass der Shok und die damit verbundene Erniedrigung des Blutdrucks bei Verschliessungen des Darms in höher oben gelegenen Partien stärker ist, als bei solchen in den tieferen Darmabschnitten. Bei diesen Krankheitszuständen wird auch, wie oben näher ausgeführt ist[5]) eine enorme Indicanausscheidung im Harn beobachtet, weil in jenen Fällen, speciell bei Verschluss des Dünndarms, eine Menge von Indol, dem Product der Pancreasverdauung, im Darme retinirt und aufgesaugt wird. Die Vermehrung des Indigos und Phenols im Harn ist, nebenbei

[1]) Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1874. No. 1.

[2]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 18. S. 207.

[3]) Siehe Kussmaul's und meine Erfahrungen. v. Ziemssen's Handb. Bd. 7. S. 216. 1878.

[4]) Ibid. S. 403.

[5]) Allgem. Theil. Indicanausscheidung.

bemerkt, auch bei Carcinom des Magens unabhängig von dem Verhalten der Stuhlentleerung eine übermässig starke, vielleicht indem bei dieser Krankheit im Magen selbst die Fäulniss von Eiweissstoffen eingeleitet und stärkere Entwicklungsgrade erreicht als bei andern Magenaffectionen.

Im Urin von Kranken mit Darmkatarrh fand neustens Fischl[1]) Harncylinder meist von der hyalinen Art. Dabei bestand bald Albuminurie bald fehlte sie. Die Ursache dieser Erscheinung ist wohl in der zeitweiligen Schwächung der Circulation in den Glomerulis zu suchen.

Entschieden grösseres Interesse bietet das Verhalten des Urins in den Krankheiten der Leber, einmal weil die Cholurie mit denselben genetisch verknüpft ist und weiterhin weil Krankheiten dieser grössten Drüse von mächtigem Einfluss auf den Stoffwechsel werden können.

Ob eine directe Beziehung der Leber zur Harnstoffbildung besteht, ist noch nicht endgültig festgestellt. Meissner's[2]) Annahme, dass die Leber der Hauptherd der Harnstoffbildung sei, ist durch die vergleichenden Untersuchungen von J. Munk[3]), (wonach der Harnstoffgehalt des Bluts grösser gefunden wurde, als derjenige der Leber, in bedenklicher Weise erschüttert worden; ausserdem hat Picard[4]) nachgewiesen, dass Frösche nach der Exstirpation der Leber fortfahren Harnstoff in der Blase auszuscheiden. Dagegen ist namentlich von französischen Klinikern (Brouardel[5]), Charcot[6]) u. A.) neuerdings mit grossem Eifer der Satz vertheidigt worden, dass bei Leberkrankheiten grosse Schwankungen im Harnstoffgehalt vorkommen und mit der durch die jeweilige Krankheit gesteigerten oder geschwächten Leberfunction in Zusammenhang zu bringen sei. Namentlich fand P. Regnard[7]) bei einem Fall von Gallensteinkolik mit tödtlichem Ausgang, dass wenn im Verlaufe desselben die Temperatur stieg („Fièvre intermittente hépatique") der Harnstoffgehalt sank und umgekehrt, von 14—20 in der Apyrexie auf 4—8 Grms. in den Tagen der fieberhaften Periode. Allein, selbst wenn wir voraussetzen, dass diese Angaben sich weiterhin bestätigen sollten, ist mit denselben, wie ich dächte, gar Nichts bewiesen für die Harnstoffbildung in der Leber. Denn wir haben absolut keinen Anhalt dafür, dass bei jenen Fieberanfällen gerade eine Störung der Function der Leber es ist, welche die Harnstoffausscheidung in diesen bis jetzt wenig gekannten Fällen herabdrückt. Anscheinend viel schwerer wiegend als Beleg für die Harnstoffproduction der Leber ist der Umstand, dass bei der acuten gelben Leberatrophie von den besten Untersuchern (Frerichs[8]), Schultzen[9]) u. A.) eine Abnahme des Harnstoffs, ja ein gänzliches Versiegen seiner Ausscheidung

---

[1]) Prager Vierteljahrsschr. 1878. Bd. 3. S. 28.
[2]) Henle's und Pfeuffer's Zeitschr. Bd. 31. S. 144—225.
[3]) Pflüger's Archiv. Bd. 11. S. 41. 1875.
[4]) Gaz. méd de Paris. No. 30. 1878. S. 365.
[5]) Archiv. de physiol. 1876. S. 372. Conclusions. S. 619.
[6]) Leçons sur les maladies du foie etc. Paris 1877. S. 91 ff.
[7]) Gaz. med. de Paris. 1873. No. 49.
[8]) Leberkrankheiten. Bd. I. S. 216.
[9]) Charitéannalen 1869. Bd. 15. S. 1 ff. J.-B. 1870. Bd. 2. S. 165

sicher constatirt worden ist. Allein selbst diese Thatsache beweist doch eigentlich zunächst nur, dass in Folge des raschen Zugrundegehens der Leber eine tiefeingreifende Aenderung des normalen Stoffwechselgangs eintritt, was doch bei dem Zerfall des grössten mit dem allgemeinen Stoffwechsel selbstverständlich im Zusammenhang stehenden Secretionsorgans nicht verwunderlich ist. Ganz bedeutungslos endlich sind die vereinzelten Angaben, dass im Urin von Leberabscess, Leberkrebs-, Cirrhose- u. a. Leberkranken Schwankungen im Harnstoffgehalt vorkommen[1]) und auf die gesteigerte oder geschwächte Leberfunction zu beziehen seien. Es sind dies vorderhand noch weiter Nichts als einfache Vermuthungen, und wird es gerathen sein, da die physiologische Forschung keine feste Basis für die Annahme einer specifischen Harnstoffproductionsfähigkeit der Leber giebt, von klinischer Seite vorderhand grösste Reserve in diesem Capitel zu üben.

Im Einzelnen hat die Untersuchung des Harns der verschiedenen Leberkranken von erwähnenswerthen Resultaten kurz folgende ergeben:

Bei der Cirrhose der Leber ist in Folge der damit verbundenen Pfortaderstauung die Füllung der Arterien eine geringere und damit der arterielle Druck ein niedrigerer, gleichzeitig lässt durch den mehr und mehr sich ausbildenden Ascites die Stauung im Gebiete der Cava inf. nicht lange auf sich warten und so resultirt eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit auch im Glomerulus, deren unmittelbarer Effect eine Verminderung der Wasserabscheidung in den Nieren ist[2]). Der spärlich gelassene Urin ist röthlich-braun gefärbt, häufig sedimentirend. Gallenfarbstoff ist im Urin von Kranken mit Cirrhose nachzuweisen, wenn Icterus dazutritt. Selten ist Blut im Urin bei der Lebercirrhose gefunden worden, so von B. Langenbeck[3]) in 2 Fällen, wo Blasenblutungen auf dem Wege der Stauung zu Stande kamen. Ueber die quantitativen Verhältnisse der Abscheidung der normalen Harnbestandtheile ist wenig bekannt: relativ am häufigsten sind die täglichen Harnstoffmengen bestimmt worden und hat sich hierbei eine Verminderung derselben gegenüber der Norm ergeben (Brouardel, Fouilhoux[4]) u. A.) dagegen eine Steigerung der NH_3-excretion in einem Falle von Hallervorden[5]). Bei zwei Kranken von H. Redenbacher[6]) stieg die Harnstoffausfuhr nach der Punction des Ascites an den auf sie folgenden Tagen sehr beträchtlich von 12.3

[1]) cf. Charcot l. c. S. 88. Dagegen Wickham Legg (Med. chir. Transact. Vol. 59.) welcher bei Icterus die Harnstoffausfuhr nicht vermindert fand und Rommelaere, Recherches sur l'origine de l'urée. Bruxelles 1880. S. 106. Ref. Centralbl. f. d. med. Wiss. S. 786.

[2]) vgl. z. B. Fall von Duffin, Lancet, Febr. 27. 1869, wo täglich 300 Grm. abgeschieden wurden.

[3]) Archiv f. klin. Chir. Bd. I. S. 41—43. 1861.

[4]) s. Charcot, l. c. S. 90.

[5]) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 12. S. 274. 1880.

[6]) Diss. inaug. München 1858. S. 13. 17.

auf 28,9 und 10,8 auf 18,5. Ebenso verhielt sich die Kochsalzabscheidung, welche in einem Fall von 1,0 auf 2,6 im zweiten von 0,8 auf 1,5 sich erhob. Was das Vorkommen abnormer Bestandtheile des Urins bei der Cirrhose betrifft, so ist nur Eiweiss und Zucker darin aufgefunden, Leucin etc. vergeblich gesucht worden. Das Auftreten der Albuminurie erklärt sich aus der mangelhaften Circulation bei dieser Leberkrankheit und namentlich aus der grossen Häufigkeit der Complication derselben mit Nephritiden, welche von den verschiedensten Forschern[1]) festgestellt worden ist. Zucker ist bei einer kleinen Zahl von Cirrhosekranken im Urin mit Sicherheit nachgewiesen worden zuerst von Colrat[2]). Derselbe fand, analog den Erfahrungen Cl. Bernard's, dass bei Thieren nach Verschluss der Pfortader und Zuckerfütterung Glycosurie sich einstellt, bei einem Cirrhotiker Zucker im Harn, sobald derselbe Amylaceen, Zucker u. a. genoss. Diese interessante, auch für die Theorie des Diabetes verwerthbare Thatsache ist seither mehrfach bestätigt worden, so von Lépine[3]), welcher bei anderen Leberkranken diese Glycosurie alimentaire künstlich hervorzurufen vergeblich bemüht war, bei einem Cirrhotiker dagegen dieselbe 6 Tage lang andauern sah. Quincke[4]) fand ebenfalls Glycosurie in Verbindung mit Cirrhose schon bei gewöhnlicher Ernährung. Eine constante pathognostische Erscheinung im Bilde der Lebercirrhose kann übrigens die alimentäre Glycosurie nicht genannt werden, da sie, wie es scheint, nur in vereinzelten Fällen künstlich erzeugt werden kann[5]). Einen eigenthümlichen Absorptionsstreifen in der Nähe von F. hat neuerdings Moss[6]) im Harn eines Cirrhotikers nachgewiesen, welcher auf Säurezusatz dunkler wurde und einem Streifen entsprach, welchen auch normale Fäces bei saurer Reaction hervorbrachten.

Bei der hypertrophischen Cirrhose ist ebenfalls weniger Harnstoff, dagegen im Gegensatz zu der atrophischen Form keine Verringerung des Harnvolums im Gegentheil Polyurie (ohne Zucker und Eiweiss) einige Male beobachtet worden[7]), Daten, welche, so gut sie für gewisse theoretische Annahmen stimmen, doch vorderhand sehr der Bestätigung bedürfen.

Die amyloide Degeneration der Leber als solche bedingt keine Aenderung des Harnbilds, dagegen ist mit derselben ganz gewöhnlich Nierenamyloid ver-

---

1) Unter 24 Fällen fand Wallmann (Oesterreich. Zeitschr. f. pr. Heilk. Bd. 5. S. 9. 1859) 17 Mal, Frerichs unter 36 Fällen 8 Mal Albuminurie (l. c. II. S. 52). — Förster (Diss. Berol. 1868. S. 24) constatirte bei den im Virchow-schen Institut secirten Fällen von Cirrhose sehr constant Degenerationen der Niere.

2) Lyon. med. 15. 1875. J.-B. 1. S. 305 und Couturier Thèse de Paris 1875.

3) Gaz méd. de Paris. No. 11. 1876. S. 123, ebenso Robineau Thèse de Paris 1870. J.-B. 1. S. 219.

4) Berl. klin. Wochenschr. No. 37 u. 38. 1876. S. 527.

5) s. Quinke, l. c. S 548. Hardy (Gaz. méd. 4. Jan. 1879).

6) Med. chir. Transact. Vol. 59. S. 361. 1876.

7) Hayem, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1874. S. 126. — Auquier, Lyon. méd. No. 2. 1876. J.-B. 2. S. 216.

bunden, so dass der Urin Eiweiss enthält, kurz die Beschaffenheit annimmt, welche dem Harn bei amyloider Degeneration der Nieren zukommt (s. u. S. 500).

Die Veränderungen des Harns beim Leberabscess und der suppurativen Pylephlebitis sind theils durch den complicirenden Icterus und das septische Fieber bedingt, theils dadurch, dass der Eiter und necrotische Gewebstheile aus der Abscesshöhle der Leber in den Urin gelangen. Letzteres Vorkommniss ist übrigens sehr selten: denn wenn man von der zweifelhaften Angabe Mouat's[1]), wonach durch einfache Resorption des Eiters Pyurie zu Stande kommen soll, absieht, so liegen bloss 2 Beobachtungen vor, wo der Abscesseiter von der Leber aus sich einen Weg nach dem rechten Nierenbecken bahnte und in grosser Masse im Urin erschien. In Dohlhoffs[2]) Fall hatte sich die Communication der Leberabscesshöhle mit der rechten Niere 1½ Jahre vor dem Tode des Kranken ausgebildet, und gieng mit Dysurie über 1 Jahr lang eitriger Urin ab; in Huet's[3]) Fall war der unter Tenesmus entleerte Harn Anfangs blutig, später schmutzigbraun mit reichlichem Sediment, welches Eiter, Blut und massenhaft Leberzellen enthielt, wodurch natürlich die Diagnose der Communication der Leber mit den Harnwegen sicher gestellt war. Erst nach Wochen verlor der Urin allmälig seine abnormen Bestandtheile. Die angebliche Erniedrigung der Harnstoffmenge im Urin ist schon oben angeführt; Quénu[4]) fand in einem Fall bei geringer Harnabscheidung nur 1 pCt Harnstoff.

Auch der Harn von Kranken mit Leberkrebs bietet keine prägnanten Erscheinungen. Dass der Urin nicht selten Gallenfarbstoff und Gallensäure enthält, ferner die Abscheidung der Harnbestandtheile bei der mit jener Krankheit verbundenen Depravation der Constitution geringer wird[5]), so des Harnstoffs, der Chloride etc., ist selbstverständlich. Trotz des Marasmus und der Herzschwäche findet sich dagegen Albuminurie nicht häufig; unter den von Biermer[6]) beobachteten 25 Fällen war sie nur 4 Mal vorhanden, in zwei dieser Fälle durch Nephritis bedingt. In einem Falle von multiplen Adenoiden der Leber constatirte Griesinger[7]) Leucin und Tyrosin. Von grösserer speciell diagnostischer Bedeutung ist das Auftreten von Chromogenen im Harn. Die Kranken mit „Carcinoma melanodes" lassen zuweilen einen braun- bis schwarzgefärbten Urin. In einzelnen Fällen ist schon der frisch gelassene melaninhaltige Urin tiefschwarz, in anderen enthält er zwar Melanogen, ist aber beim Austritt aus dem Körper hell gefärbt[8]) und wird erst

---

[1]) Journ. of Calcutt. 1837. Schmidt's Jahrb. Suppl. IV. S. 341. Fall 3, 5, 6, 9. 10.

[2]) Med. Zeitschr. v. V. für H. in Pr. 1837. No. 32. — Schmidt's Jahrb. Bd. 22. S. 28.

[3]) Nederl. Tydschr. voor Genesk. 1867. Bd. 1. S. 618 (Thierfelder Leberkr. 1880. S. 120.)

[4]) Gaz. méd. de Paris 1878. No. 51. S. 627.

[5]) A. Vogel (Henle's und Pfeuffer's Zeitschr. N. F. Bd. 4. 1854. S. 392.) fand 0,6—9,5 Harnstoff, 2,6—5,2 Chloride pro die.

[6]) E. Hess, Diss. inaug. Zürich 1872. S. 64.

[7]) Arch. d. Heilk. Bd. 5. 1861. S. 385. 390.

[8]) Stiller Bertalan, Orvosi hetilap. 1875. J.-B. I. S. 307. — Ganghofner und Pribram, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 2. S. 77. 1876. — Finkler, Ctbl. für klin. Med. 1880. No. 2.

beim Stehen an der Luft oder durch Behandlung mit Oxydationsmitteln schwärzlich. Besonders deutlich wird diese Dunkelfärbung beim Erwärmen des Harns mit Salpetersäure, zumal, wenn man den Urin stark mit Wasser verdünnt. Nach Ausfällung des Chromogens lässt sich der Indicangehalt des betr. Urins bestimmen, dessen Nachweis durch die Anwesenheit des Melanins gestört ist; nähere Beziehungen der Indicanabscheidung zur Carcinombildung in der Leber existiren übrigens nicht.

Noch weniger als der Krebs der Leber alterirt der Echinococcus hepatis das Verhalten des Urins. Die Albuminurie, die dabei mehrfach beobachtet wurde, ist Folge von Complicationen des Leidens mit Nephritis und Amyloid der Nieren. Bemerkenswerth ist, dass in die Echinococcusblase injicirte Flüssigkeiten sehr rasch resorbirt zu werden scheinen: in einem Falle von Schrötter[1]) zeigte schon der 3 Minuten nach einer Jodinjection gewonnene Harn eine deutliche Jodreaction.

Bei dem durch Verschluss der Gallengänge zu Stande kommenden Icterus finden sich ausser den Gallenbestandtheilen (s. o.) Veränderungen des Harns, welche mit der durch den Icterus bedingten Einwirkung der Gallenbestandtheile auf die Nieren im Zusammenhang stehen. Möbius[2]), dem wir die genauere Kenntniss dieser secundären Veränderungen in den Nieren verdanken, fand die Glomeruli unter allen Umständen frei von Gallenfarbstoffinfiltration, dagegen die Epithelien der gewundenen und schleifenförmigen Harnkanälchen mit Farbstoffkörnchen erfüllt und im Lumen der Kanälchen cylindrische gelbe Pfröpfe von körnig-bröckligem Gefüge, „Gallenfarbstoffcylinder". Diese Verstopfung zahlreicher Abflussröhren mit jenen Gallenfarbstoffmassen kann den Harnabfluss hemmen und sieht man dementsprechend bei schweren Icterusformen gegen das letale Ende eine Verringerung der Harnmenge eintreten. Neben den Gallenfarbstoffcylindern findet man auch spärliche ungefärbte und hellgelbe Exsudatcylinder; eine fettig-parenchymatöse Entartung der Epithelien scheint allmälig Platz greifen und damit schliesslich Albuminurie auftreten zu können. Am Zustandekommen jener letztgenannten Erscheinungen ist wohl nicht die Anwesenheit des Gallenfarbstoffs, sondern eher die Ueberschwemmung der Nierengewebe mit Gallensäuren Schuld, wie dies durch die Versuche Leyden's[3]) mit Einspritzung von Gallensäuren ins Blut, wonach Cylinder und Eiweiss im Harn auftraten, wahrscheinlich geworden ist. Dabei können, wie es scheint, auch Blutspuren im Urin auftreten[4]), namentlich wenn der Icterus die Folge der Einklemmung von Gallensteinen ist. Die letzteren treten nur in ganz seltenen Fällen in die Harnwege über und werden dann mit dem Urin nach Aussen entleert, so in einem Falle von O. Köstlin[5]), wo die Gallenblase mit dem

---

[1]) Oesterr. med. Jahrb. Bd. 19. 1870. S. 216. 219.

[2]) Archiv der Heilkunde. Bd. 18. S. 83. 1877.

[3]) Beiträge zur Pathologie des Icterus. S. 98. 1866.

[4]) Ibidem und John Cockle, Foot. Dublin Journ. 1874. J.-B. 2. S. 257.

[5]) Würtemb. Corresp.-Bl. No. 33. 1863.

offengebliebenen Urachus communicirte[1]). Ist durch Steckenbleiben der Steine in den Gallenwegen oder durch irgend eine andere Ursache dauernde Gallenstauung in der Leber zu Stande gekommen, so kann eine tiefgreifende Degeneration des Organs resultiren, die gelbe Leberatrophie, deren mächtige Einwirkung auf den Stoffwechsel und die Zusammensetzung des Urins noch näherer Besprechung bedarf.

Während bei den bisher angeführten Leberkrankheiten die Veränderungen im Urin zum grossen Theil nur untergeordneter Natur waren, ist das Verhalten des Harns bei der acuten gelben Leberatrophie ein höchst eigenthümliches. Dasselbe ist Gegenstand vielfacher Untersuchungen geworden und verdient ganz specielles Interesse. Menge und specifisches Gewicht des Urins wechseln in den einzelnen Fällen; gewöhnlich ist die Harnabscheidung vermindert und sinkt gegen den Tod auf ein Minimum, von andern Kranken werden normale, ja übermässige Mengen abgesondert (in einem Falle von Gerhardt[2]) 3000 Ccm. am letzten Lebenstage): das specifische Gewicht ist 1010—1030 und darüber, die Farbe des Harns gewöhnlich dunkel-gelbbraun, von Gallenfarbstoff herrührend, welcher übrigens auch ganz fehlen kann[3]). Neben dem Gallenfarbstoff wies Hoppe-Seyler[4]) mit aller Sicherheit Gallensäuren nach. Die auffallendste Erscheinung im chemischen Verhalten des Urins ist die zum Theil colossale Abnahme des Harnstoffgehaltes, die soweit gehen kann, dass gar kein Harnstoff mehr im Urin nachgewiesen werden kann. Diese interessante Thatsache ist kurz nach der Entdeckung der Krankheit durch Rokitansky (1842) von Horaczek[5]), vor Allem aber durch Frerichs aufgefunden worden, welch letzterer in einem seiner Fälle[6]) das vollständige Verschwinden des Harnstoffs constatirte. Derselbe Forscher machte dann weiter die wichtige Entdeckung, dass der Harn zwei abnorme Stoffe in beträchtlicher Menge, Leucin und Tyrosin, enthalten kann, welche, in Betracht des Harnstoffmangels bei der in Rede stehenden Krankheit als Abkömmlinge der Eiweisszersetzung hohes Interesse beanspruchen[7]). Neben Leucin und Tyrosin fand Frerichs einen dem Tyrosin ähnlichen Körper von höherem Ngehalt[8]) und in mehreren Fällen Kreatin[9]), ferner fanden Schultzen und Riess[10]) neben kleinen Mengen

---

[1]) Weitere Fälle sind beobachtet von Fauconneau-Dufresne und Güterbock. Virch. Arch Bd. 66. S. 273.

[2]) W. Fick, Diss. inaugur. Würzburg 1876. S. 11.

[3]) Schmeisser, Arch. der Pharm. Bd. 150. p. 11. 1859.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. 24. S. 8. 1862.

[5]) Die zellige Dyskrasie mit acuter gelber Atrophie der Leber. Wien 1844. Schmidt's J.-B. Bd. 45. S. 119.

[6]) Leberkrankheiten. Bd. 1. Beob. 15. S. 216. Müller's Arch. 1856. S. 47.

[7]) s. o. die näheren Details i. allg. Theil, krystallisirte Fermente.

[8]) l. c. Bd. I. S. 217. Fall 15.

[9]) l. c. Bd. II. S. 14 ff.

[10]) Charité-Annalen. 1869. Bd. 15. J.-B. 2. S. 168.

von Fleischmilchsäure eine peptonähnliche Substanz sowie eine stickstofflose Säure, welche sie als Oxymandelsäure betrachteten. Zuweilen wurden auch kleine Mengen Eiweiss, in einem Falle[1]) Zucker gefunden, der sonst regelmässig fehlte. Auch die Ausscheidungsmengen der anorganischen Harnbestandtheile zeigten Abweichungen von der Norm, namentlich waren die Chloride gewöhnlich vermindert, auch die Phosphorsäure und der Kalk fehlten in einem Falle von Frerichs[2]), in einem Falle von Schmeisser[3]) die Natronsalze, während dagegen reichliche Mengen von Kali nachweisbar waren.

Nach den eben geschilderten Veränderungen der Harnbeschaffenheit ist soviel sicher, dass durch das Zugrundegehen der Lebersubstanz und Leberfunction Spaltungsproducte der Eiweissstoffe (Leucin und Tyrosin) nicht weiter umgebildet werden, sondern als solche im Urin erscheinen, während andere stickstoffhaltige Producte wie der Harnstoff, gar nicht mehr oder nur in geringer Menge im Körper gebildet werden, stickstofffreie, bei der Spaltung der Proteinstoffe entstehende Substanzen dagegen, wie die Fette, in der Leber deponirt bleiben. Die acute gelbe Leberatrophie ist daher ein eclatantes Beispiel von tiefgehender Störung des allgemeinen Stoffwechsels im Körper, wenn auch die bis dahin über die Krankheit in pathologisch-anatomischer und klinischer Beziehung gefundenen Thatsachen noch nicht dazu angethan sind, um auf chemischer Basis fundirte Theorieen über das Wesen der acuten Leberatrophie aufzustellen.

Die Krankheiten der Milz modificiren im Grossen und Ganzen die Harnbeschaffenheit sehr wenig. Wenn wir von der in einem anderen Capitel abgehandelten Leukaemie[4]) absehen, so ist hier nur kurz anzuführen, dass bei der Amyloiddegeneration der Milz gewöhnlich dieselbe Erkrankung in den Nieren Platz greift und damit Eiweiss im Urin auftritt. Ferner ist zu erwähnen, dass die Voraussetzung, die Harnsäurevermehrung im Harn von Leukaemikern rühre von der Milzvergrösserung her sich als irrig erwies, da die Harnsäureausscheidung bei chronischen einfachen Milztumoren (ohne Vermehrung der weissen Blutzellen im Blute) keine Zunahme erfährt[5]). In seltenen Fällen wurde in Folge des Durchbruchs von Milzabscessen in die Nieren Eiter mit dem Harn entleert[6]). Dagegen trägt die in kleinen Herden auftretende Splenitis embolica selbstverständlich nichts zur Gestaltung des Harnbildes bei der Sepsis bei. In einer Reihe von Fällen von Melanaemie ferner hat man Veränderungen des Harns beobachtet. Frerichs, dessen ausgezeichnete Schilderung der Krankheit wir die Hauptzüge des klinischen Bildes

[1]) Wood, American. Journal. 1867. S. 418. J.-B. 2. S. 159.

[2]) l. c. Beob. 15.

[3]) l. c. S. 13.

[4]) s. u. S. 524.

[5]) s. o. allgem. Theil. S. 421.

[6]) Heusinger, Betrachtungen u. Erfahr. über die Entz. u. Vergröss. d. Milz. Eisenach 1820 u. 1823. — Mosler, Handb. d. spec. Pathol. von v. Ziemssen. Bd. 8. II. S. 100.

der Melanaemie verdanken[1], fand in Folge des Steckenbleibens der Pigmentschollen in den Glomerulis Störungen in der Harnwasserabscheidung, welche wiederholt zur Suppression der Urinabsonderung führten, weiterhin Haematurie und Albuminurie, ohne und mit Fibrincylindern, die zum Theil auch pigmentirt waren. Im Fieberparoxysmus zeigte sich die Albuminurie am stärksten, um in der Zeit der Apyrexie abzunehmen oder ganz zu verschwinden. Eine directe Abhängigkeit der Albuminurie von der Verstopfung der Glomeruli ist in einzelnen Fällen nicht nachzuweisen, indem Fälle von Albuminurie ohne Pigment, und umgekehrt Pigment in den Nieren ohne Albuminurie beobachtet wurden; in einem Falle von Melanaemie endlich fand von Basch[2]) keine Albuminurie, trotzdem hyaline pigmentführende Schollen von der 2—6fachen Grösse der weissen Blutzellen im Harn erschienen.

Von den Beziehungen der Pancreaskrankheiten zum Verhalten des Harns kommt fast nur das relativ häufig beobachtete Zusammenfallen von Meliturie mit Affectionen der Bauchspeicheldrüse in Betracht[3]). Nach dem bisher vorliegenden Material finden sich Erkrankungen des Pankreas (meist Verfettungen und Atrophien des Organs) in ziemlich der Hälfte aller Fälle von Diabetes mellitus. Es scheint, dass in dieser Association der Plexus coeliacus die wesentlichste Rolle spielt, indem allein von dessen Erkrankung die Entstehung des Diabetes abhängen würde. Die Pancreasaffection selbst hätte hiernach nur eine nebensächliche, durch die nachbarliche Lage der Bauchspeicheldrüse zum Plexus coeliacus und Ggl. solare bedingte Bedeutung, sei es, dass letztere von dem erkrankten Pancreas gedrückt würden, sei es, dass die Affection der sympathischen Nervengeflechte eine secundäre Atrophie der Bauchspeicheldrüse nach sich zöge. Ausser der Meliturie, die nach dieser Auffassung durchaus keine constante Erscheinung bei Pancreaserkrankungen zu sein braucht, und es nach den klinischen Erfahrungen in der That auch nicht ist, wird in einer Reihe von Fällen, wo die Bauchspeicheldrüse erkrankt war, Icterus und damit das Auftreten von Gallenbestandtheilen im Harn beobachtet, was bei der Lage des Pancreaskopfes zum Ductus choledochus selbstverständlich ist. Haematurie und Albuminurie, welche in einzelnen Fällen von Pancreaserkrankung vorhanden waren, stehen mit der letzteren in keinem Zusammenhang, und ebensowenig kann füglicher Weise die Lipurie, welche in einem Falle von Leber- und Pancreaskrebs von Bowditsch[4]) constatirt wurde, von der Erkrankung der Bauchspeicheldrüse abhängig gemacht werden.

Die spärlichste Ausbeute endlich liefern die Harnuntersuchungen bei den Krankheiten des Peritoneums. Es braucht kaum angeführt zu werden, dass der Urin von Kranken mit Peritonitis in Folge der reducirten Circulationsenergie spärlich abgesondert wird, Uratsedimente fallen lässt und Albumen enthalten kann (in grosser Menge in den Fällen, wo die Peritonitis auf dem Boden eines Morbus Brigthii entstanden ist), endlich, dass beim Durchbruch des peritonitischen Exsudates in die Harnwege Eiter mit dem Urin entleert wird. In neuester Zeit hat die Auffindung reichlicher Mengen von Indican im Urin von Kranken mit eitriger

[1]) Leberkrankheiten. Bd. I. S. 343.

[2]) Oesterr. med. Jahrb. 1873. S. 233.

[3]) Literatur, s. v. Ziemssen's Handb. Bd. 8. II. S. 223 (Friedreich) und Bd. 13. I. S. 419 (Senator). 2. Aufl.

[4]) Americ. Journ. 1852. Schmidt's Jahrb. Bd. 74. S. 307.

Peritonitis von Jaffe[1]) grösseres Interesse erregt. Die Thatsache ist mehrfach (Senator u. A.) bestätigt und weiterhin dahin ergänzt worden, dass ausser dem Indigo auch der Phenolgehalt des Urins bei Peritonitiskranken bedeutend vermehrt ist (Salkowski[2]), Brieger[3]). Die Ursache der vermehrten Ausscheidung dieser Fäulnissproducte im Harn ist für die Peritonitis offenbar in der dadurch bewirkten Atonie der Därme zu suchen, wobei grössere Mengen von Indol und Phenol im Darm gebildet, resorbirt und mit dem Urin ausgeschieden werden, wenn nicht wie bei der jauchigen Peritonitis in dem Exsudate selbst eine Quelle der Phenolbildung gegeben ist.

Capitel X.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten der Harnorgane.

Abgesehen von den Veränderungen, welche der Urin durch die in pathologisch-anatomischer und klinischer Beziehung wohlcharacterisirten Krankheiten der Harnorgane, wie beispielsweise die Cystitis, erfährt, ist es gegenwärtig eine der schwierigsten Aufgaben, allgemein gültige Grundsätze über die Abscheidung des Harns und seiner Bestandtheile in diesem Capitel der Pathologie aufzustellen. Denn in einer Zeit, wo, wie in unseren Tagen, die Anschauungen über die Hauptgruppe der hierher gehörigen Krankheiten, die Nierenaffectionen, fortwährend wechseln und einer fortschreitenden vielfach bestrittenen Neugestaltung unterliegen, ist es nicht zu vermeiden, dass man entweder nur mit grosser Reserve über den Einfluss jener Krankheiten auf die Beschaffenheit des Harns urtheilt, oder dass man, sofort feste Stellung in der schwebenden Frage nehmend, bestimmte Normen für die Urinveränderungen in den einzelnen Krankheiten aufstellt, dabei aber riskirt, über kurz oder lang Modificationen derselben da und dort eintreten lassen zu müssen. Ich werde diese Klippe, soweit es möglich ist, zu umgehen suchen, bin mir aber bewusst, dass dieser oder jener Punkt mit dem Fortschreiten unserer Kenntnisse in den Nierenkrankheiten früher oder später beseitigt werden wird.

Beginnen wir sogleich mit dem Verhalten des Harns in den Krankheiten der Nieren. Wir unterscheiden, der klinischen Praxis Rechnung tragend, acute und chronische Nephritiden (Mb. Brightii) von denselben trennend die Pyelonephritis, die anämische Niere, Stauungsniere und Amyloidniere. Jede dieser Formen von Nierenerkrankung weist mehr oder weniger specifische Harnveränderungen auf, welche der Reihe nach im Einzelnen betrachtet werden müssen.

---

[1]) s. o., Indicanausscheidung, allgem. Theil.

[2]) Centralbl. f. d. med. W. 1876. S. 818.

[3]) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 3. Hft. 3.

Beim acuten Morbus Brightii wird eine abnorm geringe Menge Harn entleert, namentlich im Anfang der Erkrankung: die Absonderung des Urins kann sogar bis auf Null sinken, und umgekehrt hebt sich mit der günstigen Wendung der Krankheit die Urinmenge ziemlich rasch, so dass die letztere im Allgemeinen mit der Besserung und Verschlimmerung der acuten Nephritis steigt und fällt.

Die Ursache der Verminderung der Harnmenge bei der acuten Nephritis ist, wie aus den oben besprochenen physiologischen Secretionsverhältnissen des Urins hervorgeht, in der in den Knäuelgefässen durch die Entzündung hervorgerufenen Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit und Blutdruckgrösse einerseits, andererseits in der bei der acuten Nephritis gefundenen Quellung und Lockerung der bei der Wasserabscheidung in erster Linie betheiligten Glomerulusepithelien zu suchen. Kommen hierbei Ausnahmen von der Regel vor, so ist dies nicht mehr als natürlich, da nicht alle Theile der Niere gleichmässig von dem Entzündungsprocesse betroffen sind und die nicht entzündeten Glomerulusepithelien, ja in diesem Falle zweifelsohne auch ausnahmsweise die Epithelien der Harnkanälchen an der Wasserabscheidung sich übermässig zu betheiligen und die Verminderung der Urinmenge zu compensiren vermögen.

Das Aussehen des Harns weicht in Farbe und Durchsichtigkeit von dem normalen ab. Er ist stets trübe sedimentirend, je nach der Beimischung von Blut fleischwasserähnlich, blass röthlich bis schwarzroth gefärbt.

Geringe Blutbeimengungen geben ihm ein grünlich-braunes Ansehen, reichlichere erzeugen einen bedeutenden rothbraunen, übrigens wesentlich durch Urate verstärkten Bodensatz. Der Blutgehalt des Urins wechselt im einzelnen Fall; so schied ein Kranker von Bartels[1]) Nachts blutfreien am Tage bluthaltigen Harn aus, ein Kranker meiner Beobachtung mit Nephritis acuta ex causa malariae entleerte nach dem Fieberanfall blutigen, Tags darauf wieder hellen Urin Mit eintretender Genesung schwindet das Blut aus dem Harn, während das Eiweiss noch längere Zeit zurückbleibt; zuweilen ist es umgekehrt, d. h. die Eiweissprobe fällt negativ aus, während im Sediment noch Blutzellen nachweisbar sind.

Das Sediment zeigt unter dem Mikroskop harnsaure Salze, farblose und rothe Blutkörperchen; erstere waren besonders zahlreich bei den acuten Nephritiden, die E. Wagner nach Scharlach beobachtete. Das Erscheinen der Blutkörperchen im Urin ist die einfache Folge der Entzündung der Nierengefässe, welche wie in anderen Körpertheilen unter diesen Verhältnissen rothe und weisse Blutzellen austreten lassen. Neben den Blutkörperchen finden sich stets auch Harncylinder, freilich in sehr wechselnder Zahl und Gestalt. Zuweilen hat man Mühe, trotz der acuten Natur des Falls, den einen oder anderen hyalinen Cylinder im Präparat aufzufinden, zuweilen erscheinen zahlreiche, oft mit Blutkörperchen besetzte hyaline, metamorphosirte und epitheliale Cylinder. Letztere, die Epithelialcylinder, weisen mit Sicherheit darauf hin, dass der entzündliche

[1]) Nierenkrankheiten. S. 249.

Process nicht auf die Glomeruli beschränkt ist, sondern die Harnkanälchen betreffend zur Ablösung jener Epithelmassen geführt hat.

Die Reaction des Urins ist stets sauer, das specifische Gewicht hoch, wenigstens im Anfang, so lange relativ wenig Harn abgesondert wird, später, wenn der Harn reichlicher wird, sinkt auch das specifische Gewicht. Wie im Allgemeinen ist auch bei der acuten Nephritis die Höhe des specifischen Gewichts wesentlich abhängig von der Menge der festen Bestandtheile, speciell des Harnstoffs im Urin. Derselbe wird zwar in verringertem Maasse abgeschieden, aber doch noch in solcher Menge, dass bei dem oft sehr geringen Harnvolum das specifische Gewicht des Urins nicht niedrig, sondern auffallend hoch (bis 1030 und darüber) erscheint.

Es ist wahrscheinlich, dass bei der reinen Glomerulonephritis die Harnstoffausfuhr nicht wesentlich vermindert ist, weil bei dieser Erkrankung der Niere die Hauptstätte der Harnstoffabsonderung, die Harnkanälchen mit ihren Epithelien, mehr oder weniger intact bleiben, während sie bei der verbreiteteren acuten croupösen Nephritis schwere anatomische Veränderungen erleiden, die ihre Functionsstörungen ohne Weiteres erklärlich machen. Bartels[1]) sah bei erwachsenen Kranken mit Morb. Brightii acut. kaum 10 Grm. im Tage absondern, selbst wenn Fieber die Krankheit complicirte, und jüngst noch hat Fleischer[2]) in einem Fall von acuter Nephritis im Stadium der Haematurie Harnstoffzahlen beobachtet, welche hinter den von der gesunden Controlperson gelieferten um die Hälfte zurückblieben. Relativ noch stärker war in diesem Fall die Verringerung der P_2O_5 ausfuhr, deren Gesammtgrösse in 6 Tagen kaum $^1/_4$ von derjenigen des Gesunden betrug. Auch die Chloride scheinen bei der acuten Nephritis nach Bartels Erfahrungen in bedeutend reducirtem Maasse ausgeschieden zu werden, in einzelnen Fällen waren es 4—5 Grm. pro die, also nicht einmal die Hälfte der normalen Menge.

Die Kreatininausfuhr fand K. B. Hofmann[3]) gegen die Norm vermindert.

Ein constanter Bestandtheil des Harns bei der acuten Nephritis, welcher die Diagnose derselben in erster Linie ermöglicht, ist das Eiweiss. Dasselbe ist in wechselnder Menge im Urin der betreffenden Kranken enthalten; im Ganzen handelt es sich stets um nur mässige Quantitäten, die aber doch beträchtlich grösser sind, als die beim Fieber oder im Stauungsharn abgeschiedenen, indem sie immerhin $^1/_2$—1 pCt. und darüber betragen. Bartels glaubt, dass im ersten Stadium der Entzündung das Eiweiss im Urin auch ganz fehlen könne und sprechen Henoch's[4]) Erfahrungen, wonach bei der Nephritis acuta zeitweise die Albuminurie aussetzt, entschieden zu Gunsten dieser Annahme; ich selbst habe keinen solchen Fall beobachtet.

Ueber die Ursache des Auftretens von Eiweiss im Harn kann kein Zweifel bestehen: die mangelhafte Ernährung der entzündeten Gefässwand und ihre unter

[1]) l. c. S. 246.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 29. S. 185.

[3]) Virchow's Archiv. 1869. Bd. 48. S. 358. 392.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1873. No. 50. S. 593.

dem Einfluss der Entzündung geschaffene abnorme Durchlässigkeit muss dem Eiweiss den Durchtritt unter allen Umständen in beträchtlichem Grade ermöglichen. Fehlt die Albuminurie trotzdem zuweilen, so ist dies, wie Bartels mit Recht annimmt, nur so zu erklären, dass die erkrankten Partien der Nieren ihre absondernde Function zeitweise ganz einstellen, während die von dem Entzündungsprocess nicht befallenen Theile des Organs fortfahren, eiweissfreien Harn abzusondern.

Noch besser erforscht sind die Urinverhältnisse bei der chronischen Nephritis. Das Harnvolumen ist nie so reducirt, wie bei der acuten Form, doch kommen auch hier zeitweise niedrige Urinmengen vor. Im Allgemeinen gilt aber der Satz, dass je mehr der chronische Character der Entzündung vorwiegt, je langsamer sie sich entwickelt, um so reichlicher die Urinmengen erscheinen; ja dieselben können die normalen Quantitäten um das Doppelte, ja Dreifache, übertreffen, wenn Schrumpfungsvorgänge in der chronisch entzündeten Niere Platz greifen und eine consecutive Herzhypertrophie mehr und mehr sich entwickelt.

Ausnahmen von dieser Regel kommen vor. Namentlich nimmt die reichliche Urinmenge bei der Schrumpfniere rasch ab, wenn die Kraft des hypertrophischen Herzmuskels zeitweise oder dauernd erlahmt, sie kann in solchen Fällen wieder erhöht werden durch Darreichung von Digitalis. Eine weitere Ursache der relativen Verminderung des Harnvolums bei der Schrumpfniere ist die mit der Nephritis zu gleicher Zeit sich entwickelnde Amyloiddegeneration, die eine secundäre Herzhypertrophie, den Hauptfactor für den Eintritt der stärkeren Diurese, nicht zu Stande kommen lässt. Dasselbe ist der Fall, wenn aus irgend welchem anderen Grunde die Herzhypertrophie bei der Nephritis fehlt.

Gerade umgekehrt verhält es sich mit dem Eiweissgehalt[1]): bei dem relativ rasch sich entwickelnden chronischen Mb. Brightii ist derselbe grösser als bei jeder anderen Form der Nephritis; dagegen wird er um so geringer, ja er zeigt sich schliesslich in einer oft nur mit Mühe wahrnehmbaren Trübung, oder fehlt zeitweise wohl auch ganz[2]), wenn es sich um eine Nephritis mit schleppendem Verlauf, um eine reine Schrumpfniere handelt. Dem entsprechend verhält sich auch die Farbe und Sedimentbildung: je reichlicher das Harnvolum, um so blasser, sedimentärmer, klarer erscheint der Urin im einzelnen Fall, je spärlicher die abgeschiedene Wassermenge, um so mächtiger ist das Sediment, um so dunkler die Farbe, die aber nicht mehr wie bei dem acuten Mb. Brightii braunroth, sondern nur gelb schmutzig-trübe erscheint. Auch das specifische Gewicht sinkt mit der reichlicheren Urinmenge auf niedrige Werthe (1005 und darunter).

---

[1]) Vgl. die Details der Albuminurie in dem betr. Capitel des allgem Theils.

[2]) Die Beobachtung Bartels, dass das Eiweiss bei der Schrumpfniere im Urin auftritt und verschwindet, je nachdem der Kranke sich bewegt oder ruhig liegt, ist seither mehrfach bestätigt und findet ihr Analogon in meinen Beobachtungen über das Auftreten von Eiweiss im Harn von Gesunden nach stärkeren Körperbewegungen (s. allgem. Theil).

Im Sedimente finden sich bei den frischeren Formen bezw. den Formen mit relativ weniger protrahirtem Verlauf rothe, vor Allem aber zahlreiche farblose Blutkörperchen und gewöhnlich Harncylinder in grosser Zahl und von verschiedenster Gestalt, schmale und breite, theils wie bei der acuten Nephritis hyaline und epitheliale, theils dunkel körnige oder glänzende wachsartig gelbliche Cylinder. Auf den Cylindern liegen Fettkörnchen, Detritus, harnsaure Salze, da und dort Epithelien und Blutkörperchen, in einzelnen Fällen entwickeln sich sehr rasch massenhaft Pilze, von welchen dann die Oberfläche der Cylinder dicht besetzt erscheint. Je chronischer die Nephritis, um so mehr tritt die Sedimentbildung zurück und bei der eigentlichen Schrumpfniere sind Cylinder im Harn nur mit Mühe aufzufinden. Man trifft hierbei nur schmale hyaline Gebilde; selten dass ein breiter dunkel granulirter Cylinder zu Gesicht kommt. Besser als bei der acuten Nephritis sind die Veränderungen studirt, welche unter dem Einfluss der chronischen Nephritis der Stoffwechsel erleidet. Besonders sorgfältig und umfangreich sind die Untersuchungen, welche in dieser Beziehung seit Jahren auf meiner Klinik von R. Fleischer[1]) angestellt wurden und liegen den folgenden Angaben in erster Linie die von ihm, zum Theil auch einzelne von mir selbst gewonnenen Resultate zu Grunde.

Die Grösse der Harnstoffausfuhr ist bei Nephritis chronica im Allgemeinen wechselnd, tendirt aber entschieden zur Verminderung.

Dies ist schon nach den früheren Angaben und Bestimmungen höchst wahrscheinlich, welche fast ausnahmslos eine Verminderung der täglichen Harnstoffausscheidung constatirten. Sicher gestellt ist die Thatsache namentlich durch die Befunde Fleischer's, welcher in mehreren Fällen von Schrumpfniere Wochenlang die tägliche Ausfuhrmenge der Harnbestandtheile bestimmte und constatirte, dass die Harnstoffausfuhr des Kranken zu derjenigen des gesunden Controlindividuums sich verhielt im Mittel in einem Fall = 20,4 : 31,2, in einem zweiten Fall = 22,1 : 30,9, in einem 3. = 24,7 : 39,6. Eine so bedeutende Verringerung der Harnstoffausscheidung ist übrigens nur in einem Theil der Fälle vorhanden, und selbst bei diesen ist dieselbe nicht zu allen Zeiten der Beobachtung gleichmässig ausgesprochen, indem an einzelnen Tagen die Harnstoffausscheidung des Kranken derjenigen des Gesunden gleichkommt oder dieselbe sogar übertrifft. In solchen Zeiten führen offenbar die noch functionsfähigen secretorischen Partien der Nieren übermässige Leistungen aus, „compensiren" den Functionsdefect, und ist es so zu verstehen, dass in einem von Fränkel[2]) beobachteten Fall der Nierenkranke dieselbe N-menge ausschied, wie der im N-gleichgewicht befindliche gleichgenährte Gesunde, ja dass, wie Tellegen[3]) zeigte, sogar die Harnstoffausscheidung anhaltend vermehrt sein kann (bis gegen 60 Grm. pro die). Wie solche übermässige Erhöhungen,

---

[1]) l. c. S. 129 ff.

[2]) Berliner klin. Wochenschrift. 1875. No. 43. 44. — vgl. auch Fall 2 von Fleischer, l. c.

[3]) Weekbl. van het Nederl. Tydschr. voor Geneesk. 1876. J.-B. 2. S. 289. — 1878. Bd. 2. S. 223.

so kommen auch zeitweise enorme Erniedrigungen der Harnstoffausfuhr im Verlaufe der chronischen Nephritis vor, so dass dieselbe auf einige Grm. herabsinkt. So fällt die Harnstoffzahl beispielsweise in dem 3. Fall von Fleischer in 5 Tagen im Mittel auf 7 Grm., an 1 Tage sogar auf 2.5 Grm.!

Auch die Ausscheidung der Harnsäure scheint wesentlich vermindert zu sein[1], in einigen Fällen fand Fleischer dieselbe auf Null reducirt, und in ähnlicher Weise wird sich die Ausfuhr des Kreatinin verhalten, welche nach K. B. Hofmann[2]) bei vorgeschrittener Entartung der Nieren selbst bei reichlicher Fleischkost abnimmt. Endlich ist bezüglich der Ammoniakausscheidung wenigstens soviel ermittelt, dass auch sie in einzelnen Fällen andauernd vermindert sein kann, 0,017 : 0,048 (beim Gesunden)[3], während sie allerdings, nach anderen Fällen meiner Beobachtung zu schliessen und ebenso nach Hallervorden[4], für gewöhnlich nicht pathologisch verändert sein dürfte.

Von den anorganischen Bestandtheilen des Harns scheinen die Chloride in ihrer Ausscheidung am wenigsten alterirt zu sein, dagegen ist die Schwefelsäure- und vor Allem die Phosphorsäurenausfuhr ganz beträchtlich herabgesetzt, sowohl relativ als absolut.

Die Phosphorsäureausscheidung ist in letzterer Zeit von Fleischer an einer Reihe von Nierenkranken des Genaueren studirt worden. Ausser der genannten Verminderung zeigte sich ein constanter Parallelismus der N- und P_2O_5-ausfuhr. Da ferner die Untersuchung der Fäces auf P_2O_5 bei den Nierenkranken keine (dem Gesunden gegenüber) vermehrte P_2O_5-ausscheidung durch den Darm ergab, so muss für solche Fälle eine zeitweise Retention der Phosphorsäure im Körper supponirt werden. Interessant in dieser Beziehung ist die Beobachtung, dass Nierenkranke per os zugeführte Phosphorsäure nicht so rasch durch die Nieren auszuscheiden vermögen, als Gesunde, während für andere Stoffe diese Excretionsdifferenz zwischen Nephritikern und Gesunden nicht besteht.

Um die Zeit der urämischen Anfälle treten gewöhnlich stärkere Schwankungen in der Ausfuhr der Harnbestandtheile ein. In den auf meiner Klinik beobachteten Fällen war die Excretion der Nhaltigen Substanzen vor dem Eintritt der Urämie jedesmal bedeutend vermindert (in einem Falle am Tage des urämischen Anfalls sank der Harnstoff auf 2,5), um nach dem Anfall oder auch schon während desselben wieder beträchtlich anzusteigen. Die anorganischen Harnbestandtheile zeigten vor dem Eintritt der Urämie ebenfalls eine

---

[1]) obgleich, wie der von Bartels (l. c. S. 407) mitgetheilte Fall von Schrumpfniere bei Arthritis beweist, die Niere in solchem Zustande an und für sich im Stande ist, grosse Mengen Harnsäure abzuscheiden.

[2]) Virchow's Archiv. 1869. Bd. 48. S. 358. 392.

[3]) Meine Arbeit „über Ammoniakausscheidung von Kranken". Societätsber. Erlang., Juli 1879.

[4]) Arch. f. exp. Path und Pharmac. Bd. 12. S. 246. 1880.

stärkere Abnahme, so dass angenommen werden darf, dass auch ihre Retention mit zur Verunreinigung des Blutes und Erzeugung des urämischen Anfalls beiträgt, zumal C. Ph. Falck[1]) und ebenso Fleischer auf experimentellem Wege nachwiesen, dass eine künstliche Ueberschwemmung des Bluts mit phosphorsaurem Natron Vergiftungserscheinungen, ja den Tod des betreffenden Thieres zur Folge haben kann.

Wie in anderen Krankheiten (s. u. Leukämie, Diabetes), so kommt es auch im Verlaufe der chronischen Nephritis zu einer Umkehr der normalen, für den Tag- und Nachtharn geltenden Excretionsverhältnisse, indem auch bei Nephritikern Nachts mehr Wasser, Harnstoff und P_2O_5 abgeschieden wird, als bei Tage, während, wie oben bemerkt, der Eiweissgehalt des Tagharns sich höher stellt, als derjenige des Nachtharns.

Ueber die Harnabscheidung bei amyloider Degeneration der Nieren, einer Veränderung, welche für sich allein vorkommt, am häufigsten aber mit der chronischen Nephritis vergesellschaftet ist, sind bis jetzt keine ganz sicheren Normen aufzustellen — gerade weil die Amyloiddegeneration relativ selten ohne jegliche Entzündung in der Niere verläuft und, wenn sie rein vorkommt, dies dann Fälle sind, welche neben der Nierenaffection andere krankhafte Veränderungen im Körper aufweisen, die selbst auf die Abscheidung des Urins und seiner Bestandtheile einen alterirenden Einfluss ausüben. Es ist desswegen nur möglich, über die Veränderungen, welche der Urin durch die Amyloiddegeneration an und für sich erleidet, Kenntniss zu gewinnen, wenn man die relativ seltenen Fälle von uncomplicirtem Nierenamyloid der Beurtheilung zu Grunde legt. Es handelt sich hierbei um Fälle, wo nur Gefässamyloid in der Niere vorhanden ist, oder wo neben dem letzteren wenigstens nur fettige Entartung der Epithelien der Harnkanälchen sich entwickelt hat. Beide Categorien zu trennen geht um desswillen nicht, weil genaue klinische Beobachtungen über die Harnausscheidung bei der ersten Form meines Wissens fehlen. Das Harnvolumen der „reinen Amyloidnieren" schwankt um die normalen Grenzen, ist eher etwas vermindert, 900 bis 1100[2]), das spec. Gewicht um 1010 bis 1015; die Farbe des Harns ist hellgelb, auffallend klar; es setzt sich kein Sediment ab und sind zuweilen auch keine Cylinder aufzufinden, ab und zu nur solche der hyalinen blassen, schmalen Art. Im ersteren Falle kann dann auch die Ausscheidung von Eiweiss vollständig oder zeitweise fehlen, während in einem anderen Theil der Fälle, und zwar speciell auch bei ausschliesslicher Degeneration der Glomeruli, der Eiweissgehalt des Urins sehr beträchtlich gefunden wurde, wie überhaupt ein bedeutender Albuminreichthum, 2 pCt. und darüber,

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 54. S. 173. 1872.

[2]) vgl. die klinisch am genauesten beobachteten Fälle von Litten. Berliner klin. Wochenschr. 1878. No. 22 und Charité-Annalen. Bd. 4. Sep.-Abdr. 1878/79.

beim Nierenamyloid eine ganz gewöhnliche Erscheinung ist. Warum im einen Fall Eiweiss im Harn fehlt, im anderen, wohlbemerkt ohne jegliche gleichzeitige Entzündung, in enormen Quantitäten sich einstellt, ist, wie oben[1]) erörtert wurde, vorderhand nicht mit Sicherheit zu erklären. Ebensowenig ist zur Zeit festgestellt, ob der Fund Edlefsen's[2]) und Senator's[3]), dass der Amyloidharn relativ reicher an Globulin ist, einem constanten Character dieses Urins entspricht und diagnostische Bedeutung beanspruchen kann. Es ist klar, dass bei einer Nierenentartung, welche bei schwer constitutionell Kranken mit Vorliebe als secundäre Erscheinung auftritt, quantitative, den Stoffwechsel betreffende Bestimmungen der einzelnen Harnbestandtheile nur geringen Werth haben, weil dieser in solchen Fällen in erster Linie durch das Grundleiden bestimmt wird. Soviel aber erscheint nach den vorliegenden Untersuchungen sicher, dass die amyloide Degeneration der Nieren den Austritt der harnfähigen Substanzen nicht hindert[4]). Es stimmt dies mit der gleichfalls sichergestellten Thatsache, dass bei reiner Amyloiddegeneration Urämie nicht vorkommt, oder jedenfalls zu den grössten Seltenheiten gehört.

Die genannten Charactere des Amyloidharns werden ganz bedeutend modificirt, wenn, wie gewöhnlich, neben der amyloiden Degeneration chronische Entzündungszustände in den Nieren bestehen. Man findet dann eine Reduction der Harnmenge oft auf wenige hundert Ccm. (ja bis zu völliger Anurie), bedingt durch die Folgen der Entzündung und des Fehlens der Herzhypertrophie in solchen Fällen; der sparsam gelassene Urin ist im Gegensatz zu dem Harn bei „reinem Amyloid“ trübe und setzt ein Sediment ab, in welchem die verschiedensten Cylinderformen, breite und schmale, hyaline und verfettete sich finden. Ziemlich häufig sind dieselben nach E. Wagner[5]) mit weissen Blutzellen besetzt, welche überhaupt zuweilen in reichlicher Zahl im Harn sich finden und speciell, wie die Obductionen ergaben, theils im Lumen der Harnkanälchen, theils auch zwischen Kapseln und Schlingen der Glomeruli angetroffen werden; seltener sind rothe Blutkörperchen dem Harn beigemischt. Wie nach alledem zu erwarten, ist der Eiweissgehalt bei Kranken mit Wachsniere ein sehr bedeutender, so dass zuweilen die Eiweissmenge beim Kochen dem ganzen Volum der Urinprobe gleichkommt. Das specifische Gewicht ist der geringen Urinmenge entsprechend hoch.

Combinirt sich Schrumpfniere und Amyloiddegeneration, so können verschiedene Harnbilder auftreten, je nachdem die Schrumpfniere das primäre Leiden ist

[1]) vgl. allgem. Theil, Albuminurie.

[2]) Bartels, Nierenkr. S. 65.

[3]) Virchow's Archiv. 1874. Bd. 60. S. 476. 482.

[4]) Nur die P_2O_5-Ausfuhr fand Bartels vermindert und auch Fleischer (l. c. Tab. 13) constatirte in einem Fall von Nierenamyloid mit chronischer Nephritis beträchtliche Verminderung der P_2O_5-Ausscheidung gegenüber derjenigen eines gesunden, während die Harnstoffausfuhr in diesem Falle sich annähernd normal verhielt

[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. S. 431. 1881.

und umgekehrt. Cohnheim[1]) hat in logisch consequenter Weise hierfür Typen der Harnabsonderung aufgestellt: Amyloid tritt zu bestehender Schrumpfniere — Herzhypertrophie, reichlicher Harn mit relativ hohem Eiweissgehalt; Amyloid entwickelt sich zugleich mit Schrumpfungsprocessen — keine Herzhypertrophie, relativ spärlicher Harn, der blass und klar ist, wenig Formelemente enthält und eiweissreich ist, dabei aber ein niedriges specifisches Gewicht hat. Es ist zu hoffen, dass an der Hand dieser Anhaltspunkte die Diagnose jener complicirten Nephritisformen am Krankenbett möglich werden wird.

Von den bisher beschriebenen Veränderungen des Harns bei Nierenkrankheiten sind im Verlaufe der letzten Jahrzehnte Harntypen abgetrennt worden, welche der Urinabscheidung bei verschiedenen Circulationsstörungen in den Nieren entsprechen. Dieselben sind hervorgerufen durch die Anämie, die Stauung und die Infarctbildung in den Nieren. Was zunächst die anämischen Zustände der Niere betrifft, so erzeugt bekanntlich künstliche Verringerung der arteriellen Blutzufuhr zur Niere im Experiment eine Verminderung der Wassersecretion und Abscheidung von Eiweiss durch die mit arteriellem Blut schlecht gespeiste Glomerusmembran und so findet man denn auch am Krankenbett diejenigen Zustände, welche mit Anämie der Niere einhergehen, in einem Urinbilde sich äussern, dessen Hauptzüge Oligurie und Albuminurie sind. Hierher gehören die Veränderungen der Harnabscheidung bei schweren Anämieen, bei der Bleikolik, bei Eclampsie der Schwangeren u. A., vor Allem aber bei der Cholera, so dass der Choleraurin als der entwickeltste Typus des Urins der ischämischen Niere gelten kann.

Dass es bei dieser Krankheit in Folge der gewaltigen Circulationsstockung zu enormer Verlangsamung der Blutströmung in den Nieren und zur Functionseinstellung der Glomerulusepithelmembran kommt, ist nicht verwunderlich. Hieraus resultirt Oligurie und Austritt von Eiweiss und schliesslich vollständige Anurie, welche einige Zeit, 1—6 Tage (Buhl[2]), anhält, bis die Harnsecretion wieder in Gang kommt. Dieselbe ist in der Anfangszeit nach dem Choleraanfall nur spärlich, steigt dann, je nach der Schwere des Falls, mehr oder weniger langsam an, bis zu excessiver Höhe (4000 und darüber), um endlich nach Ablauf der 1—2. Woche in die normalen Grenzen abzusinken. Das specifische Gewicht verhält sich im Allgemeinen umgekehrt proportional zur Urinmenge. Die Farbe des im Reactionsstadium entleerten Urins ist anfangs rothbräunlich, die Indicanreaction stark ausgesprochen. Constant enthält dieser nach dem Choleraanfall zuerst entleerte Urin Eiweiss, und zwar in ansehnlicher Menge, die jedoch nie so bedeutend ist, als bei der eigentlichen Nephritis. Im Sediment erscheinen rothe und namentlich farblose Blutzellen, Haufen von Epithelien, die starke Verfettung zeigen und vor Allem Cylinder, meist in grosser Zahl hyaline, verfettet-körnige, breite, schmale und, wie überall angegeben ist, besonders durch auffallende Länge ausgezeichnete Gebilde; auch sie verschwinden relativ rasch in der ersten bis spätestens zweiten Woche aus dem Harn.

[1]) Allgem. Pathol. Bd. 2. S. 364/65.

[2]) Zeitschr. f. rat. Med. 1855. S. 47. — Bartels. S. 209.

Das Auftreten von Harnkanälchenepithelien beweist, dass auch sie durch die Blutstromstockung afficirt und abgestossen werden, wahrscheinlich, nachdem sie theilweise abgestorben sind, für welche Annahme durch die Untersuchungen von Litten[1]) über den Einfluss der Entziehung des arteriellen Nierenblutes auf die Epithelien der Harnkanälchen (die hierdurch einer Coagulationsnecrose anheimfallen) unlängst die experimentelle Basis geliefert wurde. Der Harnstoffgehalt des Cholera-urins ist anfangs, wenn auch procentisch beträchtlich, doch was die absolute Grösse betrifft, niedrig und nimmt die Harnstoffmenge erst mit der stärkeren Urinabscheidung wieder zu, wie es scheint, verhältnissmässig stärker und rascher, als diejenige der Mineralstoffe des Urins[2]).

So schwere Alterationen der Urinabscheidung, wie bei der Cholera, finden sich in den anderen mit Anämie der Niere einhergehenden Zuständen nicht, vielmehr beschränkt sich in diesen die Veränderung auf Abnahme der Harnmenge, auf Albuminurie und das Auftreten von hyalinen Cylindern in mässiger oder bisweilen sehr geringer Menge. So verhält sich namentlich auch der Urin bei der arteriellen Strömungsverlangsamung und Druckerniedrigung im Gefolge der Herzfehler und Lungencirculationsstörungen, welche einen naturgemässen Uebergang bilden zur Betrachtung des Harnbilds bei Stauungszuständen in den Nieren, indem bei den nicht compensirten Herzfehlern etc. mit einer Herabsetzung des arteriellen Drucks Stauung in den Venen verbunden ist. Die Folgen dieses pathologischen Zustandes sind schon gelegentlich der Besprechung des Verhaltens des Urins bei den Krankheiten der Circulationsorgane erörtert und sollen daher nur kurz recapitulirt werden. Der Harn der „Stauungsnieren“ ist concentrirt, dunkel gefärbt, mit starker Uratabscheidung, sauer, von specifisch hohem Gewicht; er enthält immer nur mässige Mengen von Eiweiss, kaum mehr als 0,2 pCt., rothe Blutkörperchen und hyaline Cylinder in geringer Menge. Dieses Verhalten des Harns wechselt mit dem jeweiligen Zustande des Herzens, d. h. macht der Abscheidung eines reichlichen eiweissfreien Urins Platz, sowie durch natürliche oder künstliche Hebung der Herzenergie die Circulationsstockung in der Niere verschwindet.

Schliesslich sei kurz die Veränderung des Harns erwähnt, welche derselbe beim haemorrhagischen Infarct der Niere und bei der Nierenvenenthrombose erleidet. Erstere Affection manifestirt sich gewöhnlich gar nicht in Aenderungen des Urinverhaltens, in seltenen Fällen erscheint Blut im Urin in mässiger Menge, um bald wieder daraus zu verschwinden[3]). Die Nierenvenenthrombose ist eine höchst seltene Erscheinung: in den 2 genauer beobachteten Fällen[4]) von Nierenvenen-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. 1879.

[2]) Buhl, l. c.

[3]) In einem sehr eclatanten Falle meiner Beobachtung verschwand die Blut- und Eiweissreaction zugleich mit der Schmerzhaftigkeit der linken Nierengegend am 8. Tage nach dem Anfall.

[4]) s. allgem. Theil, Absonderung des Urins. S. 312.

thrombose von Nottin und von Thrombose der Cava ascendens von Bartels verhielt sich die Urinabsonderung verschieden: in ersterem Falle war analog den Resultaten des künstlichen Verschlusses der Nierenvenen der Harn sehr spärlich und eiweisshaltig, stockte bald ganz und wurde später blutig, im Bartels'schen Falle dagegen war die Harnmenge normal gross und enthielt stets viel Eiweiss und ein Sediment von rothen Blutkörperchen, Epithelschläuchen und Harncylindern. In dem letztgenannten Falle müssen neue ausserhalb der Nieren gelegene Abflussbahnen von ziemlich ausreichender Stärke für das venöse Blut der Nieren sich eröffnet haben und so eine stärkere Wasserabscheidung möglich geworden sein.

Die bis jetzt geschilderten Veränderungen des Harns sind theils auf einfache Degenerations- und Entzündungsprocesse, theils auf Circulationsstörungen nicht entzündlicher Natur zurückzuführen. Ein Eiterungsprocess infectiöser Natur in den Nieren ist bei keiner der genannten Krankheiten mit im Spiele. Bei einer Form von Nephritis ist dagegen dies zweifellos der Fall, nämlich bei der Nephritis suppurativa, welche sich ganz gewöhnlich mit eitriger Pyelitis combinirt und als Pyelonephritis zur Erscheinung kommt. Was zunächst die suppurative Nephritis betrifft, welche im Verlaufe der Sepsis auftritt, so ist das Harnbild, das dieselbe erzeugt, offenbar sehr verschieden je nach der Ausbreitung des Processes in den Nieren. Gewöhnlich beschränkt sich derselbe auf kleine miliare oder grössere Abscesse, welche im Interstitialgewebe sitzend, zunächst nur die benachbarten Harnkanälchen mitinficirt. Dementsprechend findet man bald kein Eiweiss im Urin[1]), bald dagegen Eiweiss und Cylinder, letztere sogar von der breiten Art, die offenbar aus jenen mitbefallenen Harnkanälchen stammen. In anderen Fällen[2]) ist auf derselben Basis wie jene miliaren Abscedirungen, eine mehr diffuse Nephritis entstanden; dann findet man beträchtlicheren Albumingehalt des Urins, Cylinder, Epithelien, weisse Blutzellen, Detritus und Bacterien. Zur richtigen Würdigung des Eiweissgehaltes des Harns darf übrigens, wenn Epithelialcylinder fehlen, nicht vergessen werden, dass das hohe, bei diesen septischen Processen nicht fehlende Fieber an und für sich im Stande ist, Albuminurie zu erzeugen. Blut findet sich im Urin bei der suppurativen septischen Nephritis fast nie[3]). In seltenen Fällen brechen umfangreichere septisch-embolische Abscesse ins Nierenbecken durch und können so zur Einschwemmung von Eiterzellen, Detritus und Pilzen in den Urin Veranlassung geben. Nach alle dem ergeben sich für die Diagnose der suppurativen Nephritis aus dem Harnbild allein wenig brauchbare Anhaltspunkte. Fast dasselbe gilt aber auch für die Fälle, wo neben der suppurativen Nephritis wie so gewöhnlich eine Pyelitis auftritt.

Diese letztere ist theils auf demselben Boden entstanden, wie

---

[1]) vgl. Fall 4 in meiner Arbeit, Deutsch Arch. Bd. 22. S. 255 und dagegen Fall 1.

[2]) l. c. Fall 2 und 3.

[3]) Litten, Zeitschr. f. klin. Med. 1881. Bd. 2. S. 591.

die miliaren Abscesse der Niere, d. h. es bilden sich embolische Abscesse in den Papillen und der Schleimhaut des Nierenbeckens, theils ist sie nicht vom Blut, sondern von den groben Harnwegen aus angeregt. Diese, die häufigere Form von Pyelitis mit nachfolgender Pyelonephritis, entsteht dadurch, dass septische Stoffe in die Blase von Aussen her eindringen und von hier aus in das Nierenbecken und Nierenparenchym hinaufwandern. Der Harn zeigt in den letztgenannten Fällen wohl ausnahmslos alkalische Reaction, bedingt durch die Zersetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak, massenhaft Tripelphosphate und Eiterzellen, soweit sie nicht in der ammoniakalischen Flüssigkeit ihre Form verloren haben, Epithelien und Pilze. Alle diese Formelemente können sich aber im Harn finden, ohne dass er alkalisch reagirt[1]), speciell wenn die Pyelonephritis nicht von der gleichfalls entzündeten Blase her, sondern vom Blute aus durch allgemeine Infection hervorgerufen ist, indem eben hierbei die Zersetzung des Urins eine viel beschränktere ist und die sauere Reaction des Harns nicht einmal neutralisiren, geschweige denn alkalisch machen kann.

Bei den Formen von Pyelitis, welche durch Erkältung entstanden sind, oder mechanischer Reizung speciell Nierensteinen ihre Entstehung verdanken, findet man den Urin sauer, sein specifisches Gewicht, wie die Menge normal, ab und zu Beimischungen von Blut, namentlich bei der Pyelitis calculosa, wenn rauhe Körner und Steine die Nierenbeckenschleimhaut reizen. Profus können diese Blutungen werden, wenn die Steine, speciell Oxalatsteine, hart und stachlich sind und die Schleimhaut mechanisch verletzen. Das absitzende Sediment enthält ausser den etwaigen Blutkörperchen Eiterkörperchen, welche um so reichlicher im Urin sind, je chronischer die Entzündung verläuft[2]). Daneben trifft man Schleim und Epithelien, und findet man diesen Beimischungen entsprechend beim Kochen und Säurezusatz geringe Mengen von Eiweiss. Die Epithelien, von der Nierenbeckenschleimhaut stammend, galten, namentlich wenn sie in dachziegelförmiger Anordnung sich präsentirten, für einen Befund, der direct für das Bestehen einer Pyelitis sprach. Ebstein hat mit Recht darauf hingewiesen, dass dieses Symptom nicht als characteristisch anzusehen ist, da das Epithel der Blase des Uterus und Nierenbeckens ganz gleichgestaltet ist und es deswegen nicht angeht, aus der Form der im Harn vorfindlichen fetzigen Reste von Epithelien auf den Sitz des Catarrhs der Harnwege zu schliessen. Eher ist es erlaubt, die Reaction des Harns zur Diagnose der Pyelitis zu ver-

[1]) vgl. meine angeführte Arbeit, Fall 2.

[2]) In einem Falle von Pyonephrose mit Hämaturie fand Ebstein (Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 23. S. 115. 1878) Fetttropfen auf der Oberfläche des Harns, unter dem Mikroskop neben Hämatoidinkrystallen Fettnadeln und Fetttröpfchen, die besonders reichlich auf fetzigen Resten von Blutcoagulis sich fanden, so dass von letzteren wohl anzunehmen ist, dass sie bei ihrem Zerfall die Quelle für die Hämatoidin- und Fettbildung wurden.

werthen, indem dieselbe bei der Pyelitis, ausgenommen wenn sie aus einer Cystitis hervorging, sauer ist, während sie beim Blasencatarrh wenigstens im Allgemeinen mehr zur Alkalescenz tendirt. In der Regel enthält der Pyelitisharn entschieden weniger Schleim, als der Urin bei Cystitis. Noch mehr für den Sitz des Catarrhs im Nierenbecken spricht der Umstand, dass dabei im Sediment ab und zu Harncylinder sich finden, sobald der entzündliche Process auf die Nieren übergeht. Doch darf nicht vergessen werden, dass auch diese Gebilde durchaus nicht für eine Pyelonephritis characteristisch sind, im Gegentheil bei der reinen interstitiellen Nephritis fehlen.

Die calculöse Natur der Pyelitis endlich manifestirt sich durch die Beimischung von oxalsaurem Kalk, Cystin, Harnsäure, Phosphaten etc. in grösseren oder kleineren Concretionen bezw. mikroskopischen Krystallen und Drusen (s. Harnsedimente) zum Harn.

Von dem Urinbild der Pyelonephritis etwas abweichend ist dasjenige, welches bei ausgesprochener Nephrophthise erscheint. Ausser Blut, Eiter und Epithelien der Harnwege findet man hier im Sediment zuweilen Fetzen abgestossenen Bindegewebes und kleine bröcklige Massen, welche gegen Säuren resistent sind und aus käsigem Material bestehen. Diese käsigen Klümpchen sind geradezu pathognostisch für die Nephrophthise, sind aber freilich bei jener Krankheit nichts weniger als constant, so dass ihre Abwesenheit das Vorhandensein der Nephrophthise keineswegs ausschliesst.

Schliesslich ist einer Eigenthümlichkeit des Harns Erwähnung zu thun, welche die Pyelitis, speciell die durch Steine und Nephrophthise bedingte Form characterisirt, nämlich das Wechselvolle im Verhalten des Urins. Ist nämlich bloss ein Nierenbecken von dem Entzündungsprocess befallen, so kommt es vor, dass der zugehörige Ureter durch die Entzündungsproducte, Steine etc. zeitweise verstopft wird. Bei diesem Sachverhalt kann dann vorübergehend ganz normaler Urin abgesondert werden, bis durch Herausschwemmung der obturirenden Massen die Harnbeschaffenheit sich plötzlich wieder ändert. Bleibt der Obturator, speciell ein eingekeilter Stein dauernd stecken, so entwickeln sich die Symptome der Hydronephrose.

Mag Hydronephrose auf diesem oder auf anderem Wege entstanden sein, so ist dieselbe an und für sich nicht im Stande, die Harnbeschaffenheit abnorm zu machen. Denn die gesund gebliebene Niere ist im Stande, die Function der zur Unthätigkeit verurtheilten vollauf zu übernehmen, wie dies auch auf experimentellem Wege von Rosenstein[1]) festgestellt ist. Wenn der Verschluss des Ureter aber unvollständig ist, so sind je nach der Natur des Falles dem Urin mehr oder weniger Schleim, Eiter und Blut, Epithelzellen und Cylinder beigemischt, und fällt beim Kochen des Urins Eiweiss aus.

Solide Geschwülste der Niere vermögen als solche die Beschaffenheit des Urins nicht zu alteriren, die kleinen zerstreuten miliaren Tuberkel ebensowenig, als die grossen Sarcome und Carcinome. Höchstens die letzteren sind durch ein

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 53. S. 141. 1871.

eignes Harnbild einigermassen characterisirt, indem in den meisten Fällen von Nierenkrebsen, besonders den weichen, Haematurie auftritt, und zwar, noch ehe die Geschwulst fühlbar ist, so dass sie ein nicht unwichtiges diagnostisches Symptom abgiebt. Complicirt sich das Carcinom mit Pyelitis oder Nephritis, so treten natürlich Eiterzellen, Cylinder etc. im Harn auf. In ganz vereinzelten Fällen[1]) hat man Krebspartikelchen mit dem Harn abgehen sehen.

Der Vollständigkeit halber soll noch angeführt sein, dass bei Entwickelung von Parasiten in den Harnwegen bezw. in der Niere deren Producte im Urin abgehen können, so Distomaeier, Blasen und Hacken von Echinococcen.

Die Krankheiten der Harnblase alteriren das Verhalten des Urins, sobald anatomische Veränderungen auf der Blasenschleimhaut sich etabliren. In erster Linie ist es der Katarrh der Blase, welcher am häufigsten zu Anomalieen der Abscheidung und Beschaffenheit des Harns Veranlassung giebt. Der Urin ist bei der acuten Cystitis trübe, von dunkelgerötheter Farbe, zuweilen blutig; im Bodensatz finden sich kleinste Blutklümpchen und Schleimfetzchen, ferner mikroskopisch nachweisbare zahlreiche weisse Blutzellen, auch spärliche rothe; bei den intensivsten Formen werden diphtherische Membranen entleert. Dass ein solcher Urin beim Kochen mit Säure Eiweiss, beim Kochen mit Kali Blutfarbstoff aufweist, ist selbstverständlich. Enthält der Urin, wie dies im ersten Stadium der Blasenkatarrhe vorkommt, bloss Schleim, so ist der filtrirte Urin eiweissfrei. Der Schleim selbst wird durch Essigsäure gefällt und ist im Gegensatz zu Albumin im Ueberschuss von Essigsäure nicht löslich, wohl aber im Ueberschuss von Salzsäure. Wird der Katarrh chronisch, so erscheint der Urin sehr trübe, schmutzig braun, je nachdem zeitweise Blut sich darin findet, und wächst die Masse des schleimig-eitrigen Bodensatzes. Im alkalischen Urin verwandelt sich dieser zu Boden sinkende Eiter in eine gallertig schleimige, zähe Masse, welche beim Umgiessen des Urins in lange, gummöse Fäden sich ausspinnt[2]), Der Eiterbeimischung entsprechend giebt der Urin beim Kochen die Eiweissprobe. Die Eiweissausscheidung ist übrigens hierbei nicht sehr hochgradig, ausgenommen wenn eine Complication mit Albuminurie aus anderweitiger Ursache vorliegt. Finden sich im Sediment Cylinder, so ist diese Complication leicht zu erkennnn; sonst bietet die Differentialdiagnose in dieser Beziehung häufig Schwierigkeiten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man, wenn die Formelemente nicht bei der gallertigen Metamorphose zu Grunde gegangen sind, massenhaft Eiterkörperchen, von denen P. Michelsohn[3]) nachwies, dass sie wenigstens in vielen Urinen von Blasenkatarrhkranken sehr lebhafte Contractionserscheinungen zeigen, selbst noch nach 48 Stunden trotz der dann eingetretenen Fäulniss und Bacterien-

[1]) Fl. Heller, Harnconcretionen. 1860. Ebstein, l. c. S. 190.

[2]) vgl. oben, allgem. Theil. Cap. 4. S. 449.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. S. 241.

entwicklung. Neben den Eiterkörperchen erscheinen im Sediment rothe Blutkörperchen, Epithelien, Bacterien, Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia, harnsaurem Ammoniak etc. (s. Sedimente allgem. Theil). Dem Auftreten letztgenannter Salze entsprechend enthält der Urin durch zersetzten Harnstoff gebildetes kohlensaures Ammoniak und reagirt alkalisch, wenigstens in den meisten Fällen, sobald diese Harnstoffumwandlung in stärkerem Maasse vor sich gegangen ist. Auch Schwefelwasserstoff soll sich im Harn von Blasenkatarrhkranken entwickeln, so lange derselbe sauer oder neutral ist (J. Ranke), und lehrt die Erfahrung der Chirurgen, dass bei künstlicher Entleerung des Urins solcher Kranken der silberne Catheter sich schwärzt.

Eine specielle Form des Blasenkatarrhs ist die den Blasenkrebs complicirende Cystitis; der hierbei entleerte Harn ist dadurch ausgezeichnet, dass öfter, als gewöhnlich Haematurie sich einstellt und zuweilen Gewebepartikel mit dem Urin entleert werden, deren krebsige Natur durch das Mikroskop festgestellt werden kann. Wie Krebsfragmente, so können auch kleine oder abgebröckelte Blasensteine mit dem Urin nach Aussen befördert werden.

Als ausserordentlich seltener Bestandtheil waren dem Urin in der Blase zuweilen Haare beigemischt, in Fällen, wo eine anatomische Communication der Blase mit einer Dermatoidcyste des Ovariums bestand[1]) Viel häufiger ist die Beimengung von Sperma zum Urin. Durch Verlegung des Weges abwärts von der Mündung der Ductus ejaculatorii kann zwar der Samen in die Harnröhre austreten, gelangt aber dann statt nach Aussen zurück in die Harnblase, um später mit dem Urin in grösserer Menge entleert zu werden.

Capitel XI.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten des Nervensystems.

Veränderungen des Harns, welche mit Erkrankungen des Nervensystems in directem Zusammenhang stehen, sind, wie im allgemeinen Theil ausgeführt wurde, die Polyurie resp. Anurie, Meliturie, Inositurie, Albuminurie und vielleicht bis zu einem gewissen Grade die Ausscheidung der Phosphorsäure. Ausserdem wird die Absonderung des Harns und seiner Bestandtheile in den einzelnen Fällen von dem complicirenden Fieber, der veränderten Nahrungsaufnahme u. A. beeinflusst. Von den speciellen Nervenkrankheiten sind in Folgendem nur diejenigen namentlich aufgeführt, in deren Verlauf die Harnausscheidung einen bestimmten Character oder Veränderungen zeigt, die besonderes Interesse bieten.

[1]) s. Lebert, v. Ziemssen's Handb. d. spec. Path. 2. Aufl. Bd. 9. S. 381.

Von den Krankheiten des Gehirns ist zunächst eine Reihe von lokalisirten Gehirnerkrankungen anzuführen, welche, im Anschluss an das Thierexperiment, durch die Läsion gewisser Stellen des Gehirns Veränderungen in der Abscheidung und Zusammensetzung des Harns zu Stande bringen. Es sind dies Geschwülste, Hämorrhagieen und Erweichungen, circumscripte Ganglien- und Gefässentartungen, welche durch ihren Sitz an den Stellen oder in der Umgebung von Stellen, deren Verletzung nach dem physiologischen Experiment Diabetes insipidus oder mellitus beim Thiere hervorruft, zu Polyurie oder Abscheidung von Zucker im Harn führen. So wurde Meliturie beobachtet u. A. von v. Recklinghausen[1], bei einem Tumor im IV. Ventrikel, von Dompeling[2]) bei einer Geschwulst der Med. obl., von de Giovanni[3]) bei Sclerosirung des rechten Kleinhirnlappens und Erweichung des Wurms, von Zenker[4]) bei Schwund der grauen Substanz im IV. Ventrikel, von Mosler[5]) bei Erweichung des Nucleus dentatus im Kleinhirn etc. — Diabetes insipidus[6]) fand Mosler[7]) bei einer Neubildung im IV. Ventrikel, Roberts[8]) bei Tuberkeln in beiden Kleinhirnhemisphären, Lancéraux[9]) bei chronisch entzündlichen Veränderungen am Calamus scriptorius, Frerichs[10]) bei Cysticerken des Gehirns mit Zerrung der Med. obl., Pribram[11]) bei Encephalitis im IV. Ventrikel und seiner Umgebung, Massot[12]) bei Carcinom der Glandula pituitaria.

Auch bei frischer Gehirnhämorrhagie wurde Polyurie und Meliturie beobachtet; neuerdings ist der Harn von Individuen, welche eine Apoplexie betroffen, nicht nur in genannter Hinsicht, sondern weiterhin auch auf seinen Harnstoff- und Eiweissgehalt von A. Ollivier[13]) untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass in allen Fällen Polyurie und Albuminurie, die übrigens auch schon A. Muron[14]) und M. Huppert[15]) constatirten, und daneben auch Meliturie auftrat, trotzdem die Blutungen weder den IV. Ventrikel, noch die Gehirnschenkel betrafen. Dieses auffallende Verhalten zeigte der Harn kurz

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 30. S. 360. 1864.

2) Ref. Centralbl. für die med. Wissensch. 1869. S. 144.

3) J.-B. 1876. Bd. 2. S. 269.

4) Ber. über die Naturf.-Vers. in Speyer 1861.

5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 15. S. 229. 1875.

6) Einige Male auch mit Inositurie, s. allgem. Theil.

7) Virchow's Archiv. Bd. 43. S. 225.

8) Arch. génér. 1866. Vol. 2.

9) Thèse de Paris. 1869. Cit. in Senator's Diabetes.

10) Charité-Annalen. Bd. 2. 1877. S. 653.

11) Prager Vierteljahrsschrift. 1871. Bd. 112. S. 28.

12) Lyon. med. 1872. 15. J.-B. 2. S. 63.

13) Arch. de Physiol. 1876. S. 85. Gaz. hebd. 1875.

14) Gaz. méd. de Paris. 1874. J.-B. 2. S. 175.

15) Arch. für Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 7. S. 193. 1876.

nach dem Anfall und zwar folgte die Albuminurie und Polyurie in directem Anschluss an denselben, die Meliturie etwas später. Die gesammten Erscheinungen sind höchst vorübergehender Natur, so dass gewöhnlich schon nach 12 bis 24 Stunden der Harn wieder seine normale Beschaffenheit hat. Die Harnstoffausscheidung ist schwankend, im Allgemeinen der Urinvermehrung proportional vermindert.

In 2 Fällen von Gehirntumoren fanden neuestens Lépine und Jacquin[1]) eine Erhöhung der relativen P_2O_5ausscheidung im Harn.

Gegenstand besonderer Aufmerksamkeit war ferner der Urin von Kranken mit Meningitis. Leider haben aber die Untersuchungen nichts weniger als brauchbare Resultate erzielt. Im Allgemeinen scheint bei den verschiedenen Formen von Meningitis eine Vermehrung des Harnstoffgehalts[2]) die Regel zu sein, ebenso sind die phosphorsauren und schwefelsauren Salze meist vermehrt gefunden worden[3]), erstere sogar nach Bence Jones[4]) sehr bedeutend. Letzterer brachte dies mit der „stärkeren Oxydation der Gehirnsubstanz bei der Gehirnentzündung" in Zusammenhang. In einem Falle von Cerebrospinalmeningitis meiner Beobachtung fand Grimm[5]) die P_2O_5ausscheidung, auch die relative, auffallend erhöht. Für den einfachen Hydrocephalus acutus (sine tuberc.) ist im Gegensatz zu den eigentlichen Entzündungen der Meningen von Huguenin[6]) u. A. eine Verminderung der Phosphorsäureausscheidung gefunden worden. Zucker im Harn ist bei Cerebrospinalmeningitis von Mannkopf[7]) und Heiberg[8]) gefunden, Polyurie bei derselben Affection von Mannkopf, v. Ziemssen[9]) u. A. Sowohl bei epid. Cerespinalmeningitis, als auch bei anderen Formen der Meningitis wurde Albuminurie im Verlaufe der Krankheit constatirt. Dass diese letztere in directer Beziehung zur Meningitis steht und nicht einfach vom complicirenden Fieber abhängig gemacht werden darf, beweist mit Sicherheit ein von Rosenstein[10]) beobachteter Fall von Meningitis cerebr. simpl. und ebenso der oben[11]) angeführte, auf meiner Klinik abgelaufene Fall von Cerebrospinalmeningitis, in welchen beiden Beispielen eine Congruenz von Albuminurie und Fieber nicht bestand.

Die Veränderungen des Urins bei Hirnaffectionen mit psy-

---

[1]) Revue mensuelle. Bd. 3. 1879. Berl. klin. Wochenschr. 1881. S. 111.

[2]) A. Vogel u. A. (Henle-Pfeuffer's Zeitschr. N. F. Bd. 4. S. 3), vgl. Grimm, weiter unten.

[3]) Oppolzer u. A. (Wiener med. Wochenschr. 1858. S. 199.).

[4]) Med. chir. Transactions R. Soc. London 1847. S. 21.

[5]) Diss. inaug. Erlangen 1881.

[6]) v. Ziemssen's spec. Path. Krankh. des Nervensystems. Bd. 1. S. 479.

[7]) Ueber Cerebrospin.-Meningit. 1866. S. 92.

[8]) Virchow-Hirsch's Jahresber. 1874.

[9]) Dessen spec. Pathol. Bd. 2. S. 524.

[10]) Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 29.

[11]) Allgem. Theil, Albuminurie.

chischer Störung sind bis jetzt noch sehr wenig untersucht. Nach Rabow's[1]) Bestimmungen ist bei melancholischen Kranken der Harnstoffgehalt des Urins mehr oder weniger vermindert, die Chloride bedeutend reducirt, und ebenso findet beim Blödsinn eine der Nahrungszufuhr nicht entsprechende, unter der Norm sich haltende Ausfuhr von Harnstoff und Chloriden statt. Ein besonderes Interesse nimmt die Frage nach der Grösse der Phosphorsäureausscheidung bei Geisteskrankheiten in Anspruch. Da das Gehirn bekanntlich relativ sehr phosphorsäure- (lecithin-)reich ist und künstliche Zerstörungen des Gehirns von Thieren die P_2O_5ausscheidung beträchtlich ändert[2]) (nach Zülzer folgt eine starke Erhöhung des relativen Werthes der P_2O_5, z. B. von 12.6 auf 18), so wären genaue Untersuchungen über diesen Punkt mit Berücksichtigung der P_2O_5einfuhr, Temperatur, körperlichen Thätigkeit, Schlaf etc. von Bedeutung[3]). Mendel fand im Allgemeinen eine Abnahme der P_2O_5ausfuhr bei chronischen Gehirnkranken sowohl als bei Tobsüchtigen. Vielfach ist Albuminurie im Verlaufe von Geisteskrankheiten beobachtet worden, so in Anfällen transitorischer Manie (M. Huppert[4]), bei Paralytikern (v. Rabenau[5]), bei Delirium alcoholicum (Fürstner[6]) u. A.) und endlich vor Allem auch bei epileptischen Anfällen (s. u.).

Der Harn von Rückenmarkskranken bietet wenig Bemerkenswerthes, wenn von der Blasenlähmung und der sie begleitenden Zersetzung des Urins abgesehen wird. Höchstens wäre anzuführen, dass bei der Meningitis spinalis Polyurie, Meliturie und Albuminurie auftreten kann (s. o.), und Polyurie zuweilen auch im Verlaufe der Tabes erscheint. Friedreich[7]) sah dieselbe bei einem Kranken der von ihm beschriebenen Tabesform; ich selbst beobachte seit längerer Zeit einen Fall, in welchem sich bei einem neuropathisch disponirten Individuum im Verlauf weniger Monate Diabetes mellitus und Tabes nach einander entwickelten. Ueber die Abhängigkeit der Ausscheidung gewisser Stoffe des Urins, speciell der P_2O_5, von der Erkrankung der Medulla spin. ist bis jetzt nichts Sicheres bekannt.

Aehnlich verhält es sich mit der Urinbeschaffenheit bei den peripheren Nervenleiden. Kurz erwähnt soll hier werden, dass bei Ischias Meliturie mehrfach beobachtet wurde (Eulenburg und Guttmann[8]), Braun[9]), Froning[10]). Da vermittelst Durchschneidung des

[1]) Archiv für Psych. u. Nervenkr. Bd. 7. S. 62. 1876.

[2]) Mendel, Archiv für Psych. u. Nervenkr. Bd. 3. S. 636. — Zülzer, Harnanalyse. S. 121.

[3]) s. übrigens Cap. 3. S. 338.

[4]) l. c. S. 192.

[5]) Archiv für Psych. u. Nervenkr. Bd. 4. S. 787. 1874.

[6]) Archiv für Psych. u. Nervenkr. Bd. 4. S. 755. 1876.

[7]) Virchow's Archiv. Bd. 26. S. 400. 1863.

[8]) Pathol. des Sympathic. Berlin 1873. S. 194.

[9]) Balneotherapie. 1873. S. 411.

[10]) Diss. inaug. Göttingen 1879.

Ischiadicus beim Thiere Meliturie künstlich erzeugt werden kann, so gewinnen diese klinische Funde grössere Bedeutung. Ich selbst habe, trotzdem ich auf den Gegenstand seit Jahren geachtet habe, bis jetzt keinen Fall von Ischias, mit welchem Diabetes verbunden gewesen wäre, zu Gesicht bekommen.

Vielseitiger sind die Beziehungen der Harnbeschaffenheit zu den verbreiteten Neurosen. Bei der Chorea ist mehrfach der Harnstoffgehalt des Urins genauer bestimmt worden. So lange die Frage, ob durch Muskelthätigkeit die Harnstoffausfuhr gesteigert werde, nicht entschieden war, hatte die Frage nach dem Harnstoffgehalt des Urins bei der Chorea mit ihren oft enormen Muskelbewegungen ein ganz besonderes Interesse. Seitdem aber durch die Untersuchungen Voit's am Hunde und die sorgfältigen Beobachtungen Schenk's[1]) an sich selbst zweifellos festgestellt ist, dass eine constante directe Beziehung zwischen der Grösse der Arbeitsleistung und der Grösse der Harnstoffausscheidung nicht besteht, ist es auch nicht mehr erlaubt, die Beobachtungen früherer Autoren (Bence Jones[2]), Barnes[3]), H. Jones[4]) u. A.), wonach die Harnstoffausscheidung bei Choreakranken vermehrt sein soll, auf die gesteigerte Muskelaction zu beziehen; dieselben sind zudem sehr zweifelhafter Natur. Dass eine Vermehrung des Harnstoffs im Urin von Choreakranken nicht constant ist, beweist schon eine frühere Beobachtung von Penzoldt und mir[5]); näher eruirt wurden die Harnstoffausfuhrverhältnisse durch eine genaue Stoffwechseluntersuchung, welche auf meiner Klinik von Seiffert[6]) an einem Choreakranken angestellt wurde und als Resultat ergab, dass die täglich ausgeschiedene Harnmenge während der Krankheit genau dieselbe war, wie die nach der Heilung bei gleicher Diät gelieferte. Ueber die Excretion der Phosphate und Sulfate sind zu wenig systematische Untersuchungen gemacht, als dass darüber etwas Positives ausgesagt werden könnte. Dagegen sind die Bestimmungen der Chloride durch Seiffert brauchbar, wonach eine Verminderung derselben während der Krankheit (4,3 pro die gegen 6,5 nach der Heilung bei gleicher Diät) stattfand, eine Thatsache, welche mit einer früheren Angabe von Tait[7]) übereinstimmt. Letzterer constatirte in seinem Falle auch Zucker im Harn; mir selbst gelang es, trotz jedesmaliger Nachforschung, niemals, Zucker nachzuweisen, dagegen fand ich in zwei ohne Complicationen von Seiten des Herzens verlaufenden Fällen Eiweiss, welches mit der Besserung der Kranken aus dem Urin ver-

[1]) Archiv für exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 2. S. 21.

[2]) Med. chir. Transactions. Bd. 34. 1851. S. 277.

[3]) Transact. of the obstet. Society. S. 147. J.-B. 1869. Bd. 2. S. 597.

[4]) Med. Times. 1875. Febr. Vol. 1. S. 140.

[5]) Jenenser Krankenhausber. 1875. S. 73.

[6]) Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 20. S. 331. 1877.

[7]) Dublin quat Journal. 1868. J.-B. Bd. 2. S. 33.

schwand; in dem einen Fall war der Harn mit Eintritt der Patientin in die Klinik eiweissfrei, dann über eine Woche eiweisshaltig, um mit der Genesung zum normalen Verhalten zurückzukehren. Einen gleichfalls mit Albuminurie verlaufenden Fall von Chorea hat unlängst Russell[1]) beobachtet.

Jedenfalls viel constanter ist die Albuminurie im Verlaufe der Epilepsie. Die Thatsache, dass der nach epileptischen Anfällen entleerte Urin Eiweiss enthalten kann, ist zweifellos und schon seit langer Zeit[2]) festgestellt. Sie gewann aber erst grössere Bedeutung, als Max Huppert[3]) vor einigen Jahren sich zum ersten Mal eingehend mit dem Gegenstand beschäftigte und auf Grund seiner Untersuchungen den Satz aufstellte, dass die Albuminurie eine constante Erscheinung des epileptischen Anfalls sei. So oft nun auch seither die Coincidenz von Albuminurie mit dem epileptischen Anfall constatirt wurde[4]), so ist doch auf der anderen Seite kein Zweifel, dass von einer strengen Constanz jener Complication gar keine Rede sein kann. Das beweisen z. B. Ebstein's[5]) Untersuchungen, welcher bei 20 Epileptikern nie Albumin im Harn nach dem Anfall constatirte und ebenso die von Anderen[6]), wie von mir selbst, beobachteten Fälle von Fehlen des Eiweisses in dem nach dem Anfall entleerten Urin. Huppert fand neben dem Eiweiss hyaline Cylinder, deren Erscheinen mit den neueren Anschauungen über ihre Bildung bei künstlich erzeugter Albuminurie im Einklang steht.

Die Erklärung dieser zuweilen zweifellos auf den Anfall folgenden Eiweissausscheidung bietet gewisse Schwierigkeiten. Man könnte daran denken, dass die venöse Stauung, welche im Stadium der klonischen Krämpfe sich so deutlich in der Schwellung der Jugulares und der tiefen Cyanose des Gesichts ausspricht, die Albuminurie, wie in anderen Stauungszuständen, bedinge. Es würde hiernach die mangelhafte Sauerstoffzufuhr zu der absondernden Membran im Anfall die letztere durchlässiger machen. Dem entspricht nun aber die nach dem epileptischen Anfall von verschiedenen Autoren[7]) beobachtete Steigerung der Urinmenge nicht[8]). An demselben Mangel der Uebereinstimmung der klinischen Thatsachen mit der Theorie leiden aber auch alle anderen Erklärungen der Albuminurie bei Epileptischen, sei es, dass man sie von der geringeren Blutzufuhr zur Niere in Folge der heftigen

---

[1]) Med Times. Septbr. 15 1877. Vol. 2. S. 305.

[2]) Seyfert 1854 und C. Bazin, Thèse. Paris 1868. J.-B. Bd. 2. S. 27.

[3]) Virchow's Archiv Bd. 59. S. 367. 1874.

[4]) de Witt, American. Journal of med Sciences. Vol. 69. S. 460. 1875. — Fürstner, l. c. u. A.

[5]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 11. S. 364. 1873.

[6]) s. Karrer, Nothnagel, Otto u. A. Berl. klin. Wochenschr. 1875. 1876.

[7]) Prichard, Echeverria u. A. — s. Russel-Reynolds. Deutsch von Beigel, Ebstein l. c.

[8]) s. o. allgem. Theil S 309. — Heidenhain (Hermann's Sammelwerk. Bd. 5.) S. 324.

Muskelcontractionen [1]) ableiten wollte, sei es, dass man an eine Reizung der Med. obl. und eine davon abhängige Splanchnicusreizung mit Verengung der A. renalis und mangelhaftem Blutzufluss zum Glomerulus denkt, — immer müsste neben der Eiweissausscheidung nicht eine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Harnmenge die Folge des epileptischen Anfalls sein Es bleibt also vorderhand wohl kaum etwas Anderes übrig, als anzunehmen, dass die Vermehrung der Urinmenge und die Albuminurie nicht demselben Stadium des Anfalles ihre Entstehung verdanken, dass vielmehr jener Reizung des Splanchnicus und der Verengung der Nierenarterie ein paretischer Zustand folgt, dessen Effect stärker hervortreten würde, als derjenige der ursprünglichen Verminderung des Blutzuflusses zum Glomerulus.

Diese mit dem epileptischen Anfall verbundenen Veränderungen der Circulationsverhältnisse der Niere und ihre Folgen kommen offenbar in einzelnen Fällen nicht energisch genug zur Geltung, woraus sich das Fehlen der Albuminurie und ebenso das Ausbleiben einer Steigerung der Wassersecretion nach dem Anfall [2]) erklärt.

In dem nach dem Anfall entleerten Urin sind von M. Huppert [3]) Samenfäden, von mehreren Beobachtern eine Vermehrung des Harnstoffs (Prichard [4]) u. A.) und der Phosphate constatirt worden. Namentlich hat Gibson [5]) eine Harnstoffvermehrung unabhängig von der Diät nachgewiesen; indessen liegen viel zu wenig Untersuchungen vor, als dass bei den stündlichen Schwankungen in der Ausscheidung des Harnstoffs und der P_2O_5 bis jetzt diesen Angaben Werth zukäme. Nach Lépine und Jaquin (l. c.) steigt unmittelbar nach dem Anfall die relative P_2O_5 ausscheidung, eine Angabe, welche weiterer Bestätigung bedarf. Interessanter ist wegen der gegenseitigen Beziehungen der Epilepsie und der Meliturie zur Med. obl. die früher mehrfach gemachte Angabe, dass der nach dem Anfall entleerte Harn Zucker enthalte. Indessen ist, einen Fall Echeverria's [6]), Bourneville's und Bovell's [7]) ausgenommen, von allen neueren Autoren Zucker in dem nach den Anfällen entleerten Urin stets vermisst worden. Andererseits ist aber eine gewisse Coincidenz von Epilepsie und Diabetes mellitus bekanntlich nicht zu leugnen, und wie Fälle von Meliturie mit Epilepsie beobachtet worden sind [8]), so fehlt es auch nicht an Beispielen der Combination von Diabetes insipidus mit Epilepsie (Ebstein [9]), H. Jones [10]) u. A.).

---

[1]) ähnlich der Erklärung der physiol Albuminurie bei Körperbewegungen. s. o. S. 373.

[2]) so in Ebstein's Fällen, l. c.

[3]) l. c.

[4]) Russel Reynolds u. A.

[5]) Med. Chir. Transact. Bd. 50. p. 75. Ref.

[6]) On Epilepsy. New York 1870. J.-B. 1871. Bd. 2. S. 31.

[7]) Bovell, Thèse de Paris 1877. J.-B. Bd. 2. S. 94.

[8]) s. Lockhardt Clarke. Beale's Archiv of med. Bd. 4. S. 146. — Centralbl. für die med. Wissensch. 1864. S. 366.

[9]) l. c.

[10]) Med. Times 1875. Vol. 2. S. 648.

Aehnliche Verhältnisse der Harnabscheidung, wie in der Epilepsie, machen sich beim Tetanus geltend. Auch bei dieser Krankheit ist Albuminurie zuweilen beobachtet (Demme[1]), Kussmaul[2]), jedoch entschieden seltener als bei Epilepsie. Das für die Entstehung der Albuminurie bei letzterer Krankheit Angeführte trifft auch im Allgemeinen für den Tetanus zu, nur dass hier die oben angenommene Erklärung der Vermehrung der Urinmenge wegfällt, da beim Tetanus gewöhnlich kein reichlicher Harn, sondern im Gegentheil fast immer geringe Quantitäten eines hochgestellten, dunkelgefärbten Urins entleert werden. In einzelnen Fällen mag auch eine wirkliche Erkrankung der Niere, welche demselben ätiologischen Moment, wie der Tetanus, speciell der Erkältung ihre Entstehung verdankt, die Ursache der Albuminurie sein (Kussmaul), da in einem Falle Kussmaul's Epithelialcylinder nicht fehlten. Nach einer Beobachtung Griesinger's[3]) endlich waren eine Zeit lang bloss blasse Cylinder, dagegen kein coagulables Eiweiss aufzufinden; bei der Obduction entsprach diesem Urinbefund eine Nephritis mit specieller Betheiligung der Harnkanälchen. Neben dem Eiweiss, aber auch ohne die Anwesenheit desselben, trat in vereinzelten Fällen von Tetanus Zucker im Harn auf (Demme[4]), A. Vogel[5]); diese Erscheinung dürfte in der Reizung der Med. oblong. im Tetanus eine ungezwungene Erklärung finden.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach dem Verhalten der Ausfuhrmengen des Harnstoffs und der Phosphate im Tetanus. Die Angaben darüber waren in früherer Zeit sehr wechselnd: Demme fand eine Verminderung, Fischer und Hirschfeld[6]) eine Vermehrung, Huppert[7]) bald Verminderung, bald Vermehrung des Harnstoffs. Die neueren Untersuchungen von Senator[8]) dagegen ergaben, dass eine Steigerung der Harnstoffausfuhr im Tetanus sicher nicht vorhanden ist (max. 31 Grms. pro die). Und ebenso zeigten die Untersuchungen Bauer's[9]) in Fällen, wo die Eiweisszersetzung controlirt wurde, dass der Gang derselben von den Krampfanfällen unabhängig verläuft. Diese Erfahrungen stehen mit der physiologischen Thatsache im Einklang, dass die Muskelthätigkeit mit der Nausscheidung in keiner directen Beziehung steht. Ueber die Excretion der Phosphate, Sulfate und Chloride existiren keine

---

[1]) Beitr. zur path. Anat. des Tetanus. Leipzig 1859. — Schmidt's Jahrb Bd. 112. S. 217.

[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1871. No. 41—44.

[3]) Archiv der Heilk. 1862. S. 173.

[4]) l. c.

[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 11. S. 103. 1872. (23tägige Meliturie).

[6]) Berl. klin. Wochenschr. 1865. No. 11.

[7]) Archiv der Heilk. 1862. S. 177. (Wunderlich).

[8]) Virchow's Archiv. Bd. 48. S. 295.

[9]) v. Ziemssen's Pathol. Bd. 12. 2. S. 372.

brauchbaren Untersuchungen. Auch die Kreatininausscheidung ist nach früheren Angaben[1]) gesteigert, nach Senator's Untersuchungen aber nicht vermehrt, sondern eher vermindert, ein Factum, welches mit den Voit'schen Anschauungen und mit Nawrocki's[2]) Untersuchungen über den Kreatiningehalt der tetanisirten Muskeln (wornach derselbe gegenüber dem des ruhenden Muskels unverändert ist) im Einklang steht.

Im Anschluss an die Besprechung des Verhaltens der Urinabscheidung beim Tetanus theile ich eine Tabelle mit, welche die Stoffwechselverhältnisse eines Kranken mit klonischen Krämpfen in Folge Quecksilberintoxication wiedergiebt. Der Kranke befand sich längere Zeit auf meiner Klinik, die Harnstoff- und P_2O_5-bestimmungen sind von Dr. Fleischer ausgeführt:

	Kranker:			Gesunde Controlperson:		
	N (aus Harnstoff berechnet)	P_2O_5 abs.	P_2O_5 rel.	N (aus Harnstoff berechnet)	P_2O_5 abs.	P_2O_5 rel.
1. Tag	19,6	2,66	13,5	23,1	2,8	12,1
2. „	22,7	3,3	14,5	19,1	2,41	12,6
3. „	22,6	3,76	16,6	23,5	2,71	11,5
4. „	21,4	3,49	16,3	22,8	2,73	11,8
5. „	22,2	3,71	16,7	21,8	2,61	11,9
6. „	22,2	3,8	17,1	19,1	2,37	12,4
7. „	24,4	4,09	16,7	19,5	2,40	12,3
8. „	17,5	3,06	17,4	22,3	2,88	12,9
Gesammtausscheidung:	172,6	27,87	128,8	171,2	20,91	97,5
Durchschnitt:	21,6	3,48	16,1	21,4	2,61	12,2

Aus den voranstehenden Zahlen ist das nach den obigen Auseinandersetzungen zu erwartende Gleichbleiben der N-ausfuhr trotz der enormen Muskelarbeit (48000 Zuckungen im Tag!) deutlich ersichtlich, dagegen besteht beim Kranken gegenüber dem Gesunden eine beträchtliche absolute und relative Vermehrung der P_2O_5. Hieraus Schlüsse zu ziehen auf eine stärkere Zersetzung im Nervensystem ist bis jetzt durchaus nicht erlaubt, solange wir die Stoffwechselverhältnisse bei der Thätigkeit der Nerven so gut wie gar nicht kennen. Eher könnte nach den Befunden der P_2O_5-Ausscheidung bei curaresirten Thieren (Fleischer und Penzoldt[3]) und bei der Arbeit (J. G. Engelmann[4]) daran gedacht werden, dass die Steigerung der P_2O_5-Ausscheidung der enorm gesteigerten Muskelthätigkeit ihre Entstehung verdankte.

Endlich soll noch der Urinverhältnisse bei der progressiven Muskel-

---

[1]) s. Fischer-Hirschfeld, l. c.

[2]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. S. 627.

[3]) Virchow's Archiv. Bd. 87. 1882. S. 210.

[4]) Archiv f. Anat. u. Phys. 1871. S. 14.

atrophie, der Hysterie und verwandter Zustände Erwähnung geschehen. Was die progressive Muskelatrophie (bezw. Pseudohypertrophie) betrifft, so liegen nur sehr wenige Untersuchungen des Harns bei derselben in der Literatur vor, so dass über „typische“ Veränderungen der Urinverhältnisse bei genannter Krankheit bis jetzt Nichts ausgesagt werden kann. v. Bamberger[1]) fand in einem seiner Fälle eine Vermehrung der Sulfate, Verminderung der Phosphate und der Harnsäure, normalen Harnstoffgehalt, keinen Inosit; dagegen wurden einige Male Kalkabscheidungen[2]), ferner in 3 Fällen von M. Rosenthal[3]) und ebenso von E. Ludwig[4]) eine Verminderung der Kreatininausscheidung beobachtet (in letzterem Falle bis auf 0,08 pro die); von E. de Renzi[5]) ist in einem Fall von Muskelpseudohypertrophie Zucker nachgewiesen worden, von Seidel[6]) bei derselben Krankheit Spuren von Leucin und Tyrosin, in einem Falle eine Verminderung des Harnstoffs, — alles Angaben, welche weiterer Prüfung und Bestätigung bedürfen.

Die Hysterie, durch die perverse Reaction des Nervensystems ausgezeichnet, hat insofern Veränderungen des Urins zur Folge, als die unter dem Einfluss der Nerven stehenden Wassersecretionsverhältnisse bedeutend alterirt werden können. Bekannt ist vor allem die auf die Anfälle gewöhnlich folgende Polyurie (Urina spastica) mit Entleerung eines reichlichen blassen Urins von geringem specifischen Gewicht, eine Erscheinung, welche einer vorübergehenden Parese des Splanchnicus zuzuschreiben sein dürfte. Weniger häufig ist die Oligurie bei Hysterischen, welche sich bis zur Anurie steigern kann. Charcot[7]), Fernet[8]) u. A. beobachteten, dass bei fast vollständiger oder gänzlicher Anurie vicariirendes Erbrechen sich einstellte, mit welchem relativ reichliche Mengen von Harnstoff (in Charcot's Fall im Durchschnitt 2—3 Grm.) aus dem Magen entleert wurden. Die Quantität des Harnstoffs im Erbrochenen nahm zu, wenn die Urinsecretion unterdrückt war und umgekehrt.

Der Magen vermochte also einen Theil des durch die Anurie im Blut sich ansammelnden Harnstoffs zu eliminiren; diese mit dem Erbrechen fortgeschafften Harnstoffmengen sind aber viel zu gering[9]), als dass nicht eine Retention im Blut stattfinden müsste, oder dass nicht wahrscheinlich[10]) auch auf anderen Wegen Harnstoff entleert würde. Da die bei hochgradiger Oligurie mit dem Urin entleerten Harnstoffmengen relativ nicht vermindert (206 enthielten 3,09 Harnstoff im Durchschnitt)

---

[1]) Oesterr. Zeitschr. für pract. Aerzte. 11. J. 1860. — Schmidt's Jahrb. Bd. 106. S. 171.

[2]) Frommann, Deutsche Klin. 1857. S. 318.

[3]) Nervenkrankheiten. Erl. 1870. S. 225.

[4]) N. Weiss, Wiener med. Wochenschr. 1877. S. 29.

[5]) J.-B. 1872. Bd. 2. S. 294.

[6]) Atroph. musc. lipomatos. Jena 1867.

[7]) Klin. Vorträge über die Krankheiten des Nervensystems. Deutsche Ausgabe. 1874. Bd. 1. S. 284.

[8]) Ibid. S. 305. Anm.

[9]) vergl. vor Allem die Fernet'schen Befunde.

[10]) Charcot's Blutanalysen ergaben keine Vermehrung des Harnstoffs (soweit diese Analysen beweiskräftig sind) gegenüber dem Blut einer gesunden (wie ernährten?) Person.

waren, so schliesst Charcot mit Recht, dass die hysterische Oligurie keinenfalls von einem Ureterenkrampf abgeleitet werden dürfe, weil bei Verminderung des Harnabflusses durch Ureterenverschliessung (selbst bei mässiger Grösse des Gegendrucks) nach M. Herrman's Experimenten nicht nur die absolute, sondern auch die relative Harnstoffmenge sinkt. Es ist nach alledem wahrscheinlich, dass auch die hysterische Oligurie, wie die Polyurie einer Alteration der Nierennerven d. h. speciell einer Reizung des Splanchnicus ihre Entstehung verdankt, und ferner, dass vielleicht bei langer Dauer der Anurie paretische, im Halsmark gelegene Einflüsse mit ins Spiel kommen. Was sonst noch von Veränderungen des Harns Hysterischer beobachtet wurde, ist unsicherer Natur. Abgesehen davon, dass nach hystero-epileptischen, wie nach den rein epileptischen Anfällen, Albumen im Harn gefunden wurde, soll nach den Krampfparoxysmen auch zuweilen Zucker (v. Franque[1]) u. A.) im Urin enthalten sein.

Ganz wie im Gefolge von hysterischen Krampfanfällen, beobachtet man auch gegen das Ende von Migräneanfällen Vermehrung der Urinsecretion. Die Ursache davon ist offenbar ebenfalls rein nervöser Natur, speciell in einer Erweiterung der Nierenarterie zu suchen, welche wahrscheinlich an die im Anfang des Anfalls von der Med. obl. aus herbeigeführte Reizung des Splanchnicus sich anschliesst. Die von Warner[2]) constatirte „Ueberladung des Urins mit Harnstoff" bei Kindern mit Hemicranie ist bis jetzt eine vereinzelte genauerer Prüfung stark bedürftige Angabe.

In neuester Zeit endlich hat Strübing[3]) bei einer hysterischen Katalepsie eine Stoffwechseluntersuchung angestellt, deren Hauptresultat war, dass an den Tagen der kataleptischen Anfälle die N- und P_2O_5-Ausfuhr sich verringerte, und besonders der relative P_2O_5-Werth mit den Anfällen und zwar proportional der Stärke derselben sank. Eine bestimmte Erklärung hierfür zu geben, ist bis jetzt nicht statthaft.

Capitel XII.

Das Verhalten des Harns in den Krankheiten der Haut.

Die Haut mit ihren Absonderungsorganen steht zu den Nieren in einem nahen, gewissermassen reciproken Verhältniss. Dafür spricht schon die anatomische Beschaffenheit der Blutgefässe an den beiden Secretionsstätten, speciell die Aehnlichkeit in der Anordnung der Schweissdrüsengefässe mit derjenigen der Malpighi'schen Knäuel, indem die Gefässsysteme beider Drüsen arterielle Wundernetze bilden, aus denen die Secretion erfolgt. Für die nahe Beziehung, in welcher Haut und Niere zu einander stehen, spricht ferner die Aehnlichkeit

[1]) Würzb. med. Zeitschr. Bd. 1. S. 359. 1860.
[2]) British med. Journ. Dec. 1879. J.-B. Bd. 2. S. 635.
[3]) Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 27. S. 123. 1880.

der Bestandtheile beider Secrete, des Harns und des Schweisses, und endlich ganz besonders auch die direct nachweisbare Abhängigkeit der Menge und Zusammensetzung derselben von einander.

Kol Müller[1]) zeigte, dass die Application von eiskalten Umschlägen auf die Haut die Abscheidung des Harns um 25—50 pCt steigert, warme Umschläge dagegen dieselbe um 50—75 pCt und noch mehr vermindern. Ich selbst habe durch eine Reihe von Versuchen[2]), die ich an Menschen, die im Stickstoffgleichgewicht sich befanden, anstellte, bewiesen, dass durch Anwendung von länger dauernden, die Diurese mächtig anregenden Schwitzbädern die Harnstoffausscheidung im Urin um 4—5 Grm. im Tag herabgedrückt werden kann. So erschien z. B an einem Schwitztage, wo 22,9 N dem Körper einverleibt wurden, nicht wie an den übrigen (nicht Schwitz-) Tagen ungefähr die genannte Menge N im Harn und Koth wieder, sondern nur 20,86; es fehlten also 2,07 N im Harn, wovon der grössere Theil (1,18) im Schweiss aufgefunden werden konnte. Nicht weniger als die angeführten physiologischen Thatsachen sprechen die verschiedensten klinischen Erfahrungen für ein gewisses Reciprocitätsverhältniss beider Secretionsorgane. Ich will in dieser Beziehung nur an die wichtige Rolle erinnern, welche die Haut in der Aetiologie der Nierenkrankheiten spielt, an die Prävalenz des Hydrops der Haut gegenüber dem Hydrops anderer Organe bei Nierenkranken, an die Wirksamkeit der Diaphorese gerade bei Brightikern u A.

Es ist daher von besonderem Interesse, die Verhältnisse der Absonderung und Zusammensetzung des Harns bei Hautkrankheiten näher zu studiren. Von vornherein darf erwartet werden, dass dabei die Ausscheidung des Harnstoffs verändert und ein Einblick in den Antheil, den die Haut am Stoffwechsel im Allgemeinen hat, zu gewinnen sein wird, wenigstens wenn ausgedehnte Strecken der Haut erkranken und die Circulations- und Secretionsverhältnisse derselben in grossem Maassstabe sich ändern, während in den gewöhnlichen Fällen von Hautkrankheit doch in der Regel so grosse Hautpartieen von der Erkrankung freibleiben, dass dadurch eine Rückwirkung auf die Thätigkeit der Niere verhindert wird. Die bis jetzt über Veränderungen der Harnbeschaffenheit bei Hautkranken vorliegenden Untersuchungen sind äusserst spärlich. Einfache Angaben, dass in dieser oder jener Hautkrankheit weniger Harnstoff, mehr Chlor etc. ausgeschieden werde, haben selbstverständlich nur sehr untergeordneten Werth, da über quantitative Veränderungen in der Excretion der Harnbestandtheile überhaupt nur aus dem Ergebniss systematisch angestellter Stoffwechseluntersuchungen mit einiger Sicherheit geurtheilt werden kann.

Eine solche systematische Harnuntersuchung älteren Datums liegt von Beneke[3]) vor, welcher an einem mit allgemeiner Impetigo behafteten Individuum 26 Tage lang fortgesetzte Harnanalysen unter Be-

[1]) Archiv für exper. Pathol. Bd. 1. S. 429. 1873.
[2]) Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 7. S. 1. 1870.
[3]) Archiv für wissenschaftl. Heilk. Bd. 2. S. 36. 1855.

rücksichtigung der Nahrungsverhältnisse anstellte und dabei zu folgenden Resultaten kam: Im Anfang der Erkrankung relative Steigerung der Nhaltigen Bestandtheile des Urins (Harnstoff 34 Grm., Harnsäure 0,45 pro die), dagegen Verminderung der Chloride; später wurden ungefähr normale Mengen ausgeschieden: Harnstoff 28 — Harnsäure 0,3 — SO_3 2,3 — P_2O_5 3,8 — Cl 11—12 im Tag. Ferner fand Nayler[1]) bei Ichthyosis vermehrte Diurese neben normalen Zahlen des absoluten Harnstoffgehalts des Urins, Mapother[2]) dagegen eine Verminderung der Harnmenge bis auf 60 Grm. pro die. Eine beträchtliche Vermehrung der Chloride fand v. Brueff[3]) im Harn Pruriginöser (bis 29,6 Grm. pro die) und Beale[4]) eine Vermehrung der Schwefelsäure beim Eczem. Ferner constatirte Milton[5]) eine auffallend starke Abnahme des Harnstoffs und der Harnsäure bei Leprakranken, und ebenso wurde beim Pemphigus mehrfach[6]) eine Verminderung der Harnstoffsecretion nachgewiesen, vielleicht als Folge der Bildung der Harnstoff und andere Nhaltige Substanzen enthaltenden Blasen auf der Haut[7]). Krieger[8]) endlich beobachtete in einem Fall von Pemphigus foliaceus ein vollständiges Fehlen der Chloride im Harn. Zuweilen enthält der Urin bei der hämorrhagischen Form des Pemphigus, wie ich selbst bestätigen kann, Blut[9]), bei der gewöhnlichen Form Albumen (Scheppach[10]) u. A.). Ob diese Albuminurie hauptsächlich durch das complicirende Fieber bedingt ist, oder speciell der Hautaffection ihre Entstehung verdankt, ist nicht zu entscheiden.

Soviel ist sicher, dass Albuminurie überhaupt zu allgemeinen Hauterkrankungen sich gesellen kann; besonders deutlich war der Zusammenhang der Albuminurie mit dem Ausbruch des Exanthems in 2 von mir beobachteten Fällen von Urticaria[11]) im Stadium der Quaddeleruption. Mit der grössten Wahrscheinlichkeit ist in solchen Fällen anzunehmen, dass die starke Hauthyperämie eine entsprechende vorübergehende Anämie der Niere und damit aus den oft genannten Gründen Eiweissausscheidung im Harn zur Folge haben kann. Anders verhält sich wohl die Aetiologie der Albuminurie, welche bisweilen bei der Sclerodermie gesehen wurde. Ich selbst habe einen Fall dieser Hautkrankheit mit spärlichem Eiweiss-

---

1) Brit. med. Journal. 1870. J.-B. Bd. 2. S. 442.

2) Dublin Journ. of med. Scienc. 1873. J.-B. Bd. 2. S. 556.

3) Wiener med. Wochenschr. 1871. S. 552.

4) Urine etc. 1864. Beneke, a. a. O. S. 368.

5) Glasgow. Journ. of eout med. 1870. J.-B. Bd. 1. S. 252.

6) vergl. Kaposi, Hautkrankh. S. 481.

7) Heller (dessen Archiv. Bd. 1. S. 44. 1844.) fand übrigens den Harn eines Pemphiguskranken reich an Harnstoff.

8) Memorabilien. 1872. S. 531. J.-B. Bd. 2. S. 580.

9) Steiner, Archiv für Dermatol. 1869. S. 491.

10) Bayer. Intelligenzbl. 1870. No. 30.

11) Aerztl. Correspondenzbl. für Thüringen. 1878.

gehalt des Urins beobachtet; ebenso trat in einem Falle von H. Auspitz[1]) im Verlaufe des Leidens Albuminurie auf, welcher Erscheinung post mortem der Befund von Nierencirrhose entsprach. Da wir weiterhin wissen, dass bei Sclerenikranken in den verschiedensten Organen Bindegewebsneubildung sich entwickeln kann[2]), so ist beim Hinzutreten von Albuminurie zum Sclerem immer in erster Linie an eine Complication der Hautaffection mit Schrumpfniere zu denken. Uebrigens ist die Albuminurie beim Sclerem so wenig, als bei der Urticaria constant, ja nicht einmal häufig[3]).

Interessant, aber vorderhand gänzlich unerklärbar, ist das Auftreten von Zucker im Harn von Kranken mit Sclerem bezw. „Keloid" (Dickinson[4]), Bristowe[5]), ebenso dunkel ist die Ursache der Polyurie (Köbner[6]) bei letzterem. Wie diese Thatsache, so bedürfen auch die meisten der oben angeführten Befunde entschieden noch weiterer Bestätigung. Schliesslich sei noch erwähnt, dass G. Wollner[7]) nach energischen Schmierkuren mit grüner Seife bei Krätzkranken Nierenentzündung mit Albuminurie eintreten sah, ein Factum, das Bergh[8]) bezüglich anderer Krätzkuren nicht bestätigen konnte.

Capitel XIII.

Das Verhalten des Harns in den constitutionellen Krankheiten.

Das Gemeinsame der unter den nosologischen Begriff der Constitutionsanomalieen zusammengefassten Krankheiten liegt in der Störung des Stoffwechsels, welcher hier nicht wie in andern Krankheiten die Folge bestimmter anatomisch wohl charakterisirter Organveränderungen ist, sondern die wesentliche Eigenschaft der betreffenden Constitutionsanomalie darstellt. Bei dieser Sachlage sollte man meinen, dass bei den in Frage stehenden Leiden die Abweichungen der Urinbeschaffenheit von der Norm besonders ausgesprochen wären und den Gegenstand eingehender Untersuchungen im Laufe der Zeit gebildet hätten. In Wirklichkeit ist aber dem nicht so, vielmehr ist

[1]) Wiener med. Wochenschr. 1863. No. 47—49.

[2]) A. Heller, Archiv für klin. Med. Bd 10. S. 141.

[3]) Paulicki (Virchow's Archiv. Bd. 43. S. 234. 1868.) und verschiedene andere Autoren fanden den Urin von Scleremkranken eiweissfrei.

[4]) Obstetr. Journ. Bd. 4. 1877. J.-B. 1878. Bd. 2. S. 514.

[5]) Transact. of the Pathol. Soc. 1867. Bd 17. S. 414. J.-B. Bd 2. S. 541.

[6]) Klin. u. experim. Mittheil. Erlangen 1864. S. 10. Fall 2.

[7]) Erlanger Dissert. 1868.

[8]) Jahresber. 1873. Bd 2. S. 571.

bei einzelnen jener Ernährungsstörungen nicht einmal ein ernstlicher Versuch gemacht, durch Feststellung des Ganges der Harnsecretion einen Einblick in das Wesen der einzelnen Stoffwechselanomalieen zu gewinnen.

Dies zeigt sich sogleich bei den zunächst zu beschreibenden Blutkrankheiten im engeren Sinne. Die Resultate der bei Anämischen gemachten Harnanalysen sprechen im Allgemeinen dafür, dass die Eiweisszersetzung im Zustande der Blutarmuth herabgesetzt ist. Wenigstens ist, wie die verschiedensten Forscher[1]) gefunden haben, die Abscheidung stickstoffhaltiger Bestandtheile im Urin bei Anämischen beträchtlich reducirt. Indessen ist durchaus nicht festgestellt, ob nicht an dieser Verminderung der Grösse der Stickstoffausfuhr die bei solchen Kranken zweifellos gestörte Assimilation der zugeführten Nahrung die Hauptschuld trägt, ja vielleicht die alleinige Ursache der ersteren ist. Soviel steht jedenfalls fest, dass in Folge künstlicher Blutentziehungen im Körper nicht weniger Eiweiss zerstört wird, sondern im Gegentheil ein stärkerer Eiweisszerfall eintritt (J. Bauer[2]) und ebenso haben verschiedene klinische Erfahrungen gezeigt, dass relativ rasch zunehmende Anämieen, trotzdem dass der Appetit der betreffenden Kranken gänzlich darniederliegt, mit einer Erhöhung der N ausfuhr im Urin einhergehen.

So beobachtete Eichhorst[3]) in einzelnen seiner Fälle von perniciöser Anämie eine ganz auffällige Vermehrung der Harnstoffausscheidung (bis 30 Gramm und darüber pro die) und ebenso war dies der Fall bei einem Kranken mit Anämia splenica, dessen Urin von Strümpell[4]) längere Zeit untersucht wurde; der betreffende Patient schied während einer Woche durchschnittlich 12,7 Gramm N im Tage aus, während die täglichen Einnahmen in jener Zeit sicher niemals 7 Gramm überschritten. Aehnliche Verhältnisse bot ein Kranker mit perniciöser Anämie, welcher auf meiner Klinik bis zum Tode beobachtet wurde und dessen Harnausscheidung von Grimm[5]) mehrere Wochen lang genau verfolgt wurde. Der Urin des Kranken war stets von dunkler Farbe, sauer reagirend die Harnstoff- (und N-) Ausfuhr bei ungenügender Nahrung hoch 22,9 (10,7) im Mittel.

Die Menge der secernirten unorganischen Salze ist in anämischen Zuständen gewöhnlich verringert, speciell die des Chlornatriums und der P_2O_5 (Teissier[6]) u. A.); die Reduction der P_2O_5 ausscheidung kann sogar in Fällen ausgesprochen sein, wo die im Uebrigen so ge-

---

[1]) Herberger (Buchner's Rep 1843 Bd 29. S. 236.), Becquerel (Séméiotique des urines. S 214.), Hanot und Mathieu (Arch. génér. 1877. Dec.), Deecke (Am. Journ. of ins. Centralbl. 1880. S. 9.) u. A.

[2]) Zeitschr. für Biol. Bd. 8. S. 567. 1872.

[3]) Progressive pernic. Anämie. 1878. S. 205 ff.

[4]) Archiv der Heilk. 1876. S. 547.

[5]) Dissert. Erlangen 1881.

[6]) Thèse de Paris. 1877. J.-B. Bd. 1. S. 266.

wöhnlich mit ihr parallel verlaufende Harnstoffsecretion erhöht ist[1]). Dem geringen Gehalt an festen Bestandtheilen entsprechend ist das specifische Gewicht des Urins der Anämischen gewöhnlich niedrig: nur in den angeführten Fällen von Urinabscheidung mit hohem Harnstoffgehalt hält sich das specifische Gewicht des Harns über dem Mittelwerth Unter diesen Umständen ist auch die Färbung durchgehends dunkel, ein Beweis für das reichliche Zugrundegehen rother Blutzellen; in den gewöhnlichen leichteren Fällen chronischer Anämie dagegen erscheint der Harn blass. Die Menge des Urins wechselt; bald wird weniger, bald mehr Urin als normal (s. o.) abgeschieden, bald hält sich die Wasserausfuhr in den normalen Grenzen. Das letztere ist namentlich der Fall bei der perniciösen progressiven Anämie[2]), welche Form der Anämie auch eine relativ beträchtlichere Indicanausscheidung aufweist, als die gewöhnlichen Arten von Anämie (Senator[3]).

Besondere Erwähnung verdient noch das Auftreten von Eiweiss im Harn von Anämischen. Im Ganzen ist dasselbe kein häufiges Ereigniss, selbst wenn man auf Spuren von Albumen Rücksicht nimmt. Von vornherein sind in dieser Beziehung selbstverständlich diejenigen Fälle auszuscheiden, wo ein Nierenleiden die Anämie complicirt oder letztere veranlasst. Hiervon abgesehen kommt aber im Gefolge der Anämie entschieden zuweilen Albuminurie vor. Die Erklärung hierfür liegt in der theils durch die krankhafte Blutbeschaffenheit, theils durch die Herzschwäche bedingten Mangelhaftigkeit der Zufuhr sauerstoffhaltigen Blutes zur Glomerulusmembran. Die hiermit geschaffene grössere Durchlässigkeit der Glomerulusmembran wird je nach der einzelnen Individualität genügen, schon unter sonst normalen Lebensverhältnissen Eiweiss in den Harn passiren zu lassen, weit häufiger aber ist diese Ernährungsstörung der Glomerulusmembran nicht hinreichend, um an sich Albuminurie zu erzeugen. Sie kann es aber bei einzelnen Anämischen dadurch werden, dass daneben Bedingungen zur Geltung kommen, welche den Uebertritt des Albumens in den Harn begünstigen, so speciell in Fällen, wo starke Körperbewegungen der Urinabscheidung vorangehen. Auf diese Weise erklärt es sich, dass Edlefsen[4]) bei Anämischen mehrmals periodische Albuminurie nach körperlichen Anstrengungen auftreten sah, während andererseits selbst bei hochgradigster Anämie sich Albuminurie durchaus nicht einzustellen braucht[5]), ja dass dieselbe selbst fehlen kann, wenn eine Verfettung der Nierenepithelien als Folge der Anämie am Sectionstisch constatirt ist[6]). Die von der Anämie direct abhängige Albuminurie muss mit der Besserung der Blutbeschaffenheit verschwinden und verschwindet auch factisch, im Falle nicht eine Nierenerkrankung dabei besteht, rasch nach Eisengebrauch, wie ich aus eigener

---

[1]) vgl. Strümpell's Fall.

[2]) cf. Eichhorst, l c. Tabellen und S 210

[3]) Centralbl für die med. Wissensch 1877. S 372.

[4]) Mittheil. f. d. Verein Schleswigholst. Aerzte. 1879. No. 2.

[5]) In Eichhorst's und H Müller's (die progressive perniciöse Anämie. Zürich 1877.) Fällen von perniciöser Anämie war Albuminurie nur ausnahmsweise vorhanden.

[6]) cf. Allgem. Theil: Albuminurie (Schlusspassus).

klinischer Erfahrung bestätigen kann. In einem Falle von perniciöser Anämie ist von H. Müller[1]) als Ursache der Albuminreaction Anwesenheit von Blut im Urin nachgewiesen worden, welches wahrscheinlich von kleinen Hämorrhagieen der Blasenschleimhaut stammte.

An die eben angeführte Abscheidung von Blut im Urin reiht sich die Hämaturie, welche als Folge der „hämorrhagischen Diathese“ bei Hämophilie, Purpura und Scorbut auftritt. Ueber die Details der Harnabscheidung bei den erstgenannten 2 Krankheiten sind keine brauchbaren Analysen gemacht; etwas besser erforscht sind die Urinverhältnisse bei Scorbutkranken. Die Menge des Harns scheint hierbei immer spärlich zu sein, in schweren Fällen Albuminurie zu bestehen; ob der Harn bei dieser Krankheit einen abnormen Reichthum an Kali oder im Gegentheil eine Verminderung der Kalimenge aufweist (Fragen, die für die Pathogenese des Scorbuts von Wichtigkeit sind) ist bis jetzt nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Während Garrod das letztere annehmen zu dürfen glaubte, fand A. Duchek[2]), dass allerdings, wie fast alle Harnbestandtheile (P_2O_5 ausgenommen) im Stadium der Zunahme des Scorbuts sinken, so auch die Kali- und Natronausfuhr sich vermindert, indessen erstere viel weniger als die letztere, so dass der Kaligehalt des Urins relativ erhöht erscheint; ja in einzelnen Fällen handelte es sich während des Bestehens der Krankheit sogar um eine absolute Vermehrung der abgeschiedenen Kalisalze im Vergleich zu den in der Reconvalescenz gefundenen Zahlen. In Hohlbeck's[3]) Fällen betrug in der Zeit der stärkeren Entwicklung des Scorbuts die Kaliausscheidung 0,61 (Na 2,36), in der Periode der Genesung 1,61 (Na 8,08). Es war also hier auf der Höhe der Krankheit eine Verminderung der Kaliausscheidung deutlich ausgesprochen; die Kalimenge mit der Natronausfuhr verglichen war dagegen in diesem (übrigens fieberhaften) Stadium des Scorbuts relativ etwas höher, als in der Zeit der Reconvalescenz.

Bei weitem zahlreicher sind die Analysen, welche dem Studium der Harnbeschaffenheit bei der Leukämie gewidmet wurden. Die Menge des Urins zeigt keine wesentliche Abweichung von der Norm, ebensowenig das specifische Gewicht. Dagegen werden die Harnbestandtheile in andern Quantitäten abgeschieden, als im Urin gleich ernährter Gesunder. So vor Allem die Harnsäure. Schon Virchow[4]) fand die Harnsäuresecretion abnorm gross, ebenso H. Ranke[5]), später auch Pettenkofer und Voit[6]) und E. Salkowski[7]), welcher bei seinen längere Zeit fortgesetzten Beobachtungen (30 Tage lang) nicht nur die absolute Harnsäuremenge erhöht (im Mittel 1,248) fand, sondern auch constatirte, dass die Menge der Harnsäure, verglichen mit der des Harnstoffs, dauernd vermehrt war (1 : 16). Auch in den neuesten

---

[1]) l. c. Fall 18 und S. 212.

[2]) Wiener Zeitschr. Bd. 17. 1. S. 39. 1861.

[3]) Petersb. med. Wochenschr. 1877. S. 33. J.-B. Bd. 2. S. 278.

[4]) Dessen Archiv. Bd. 5. S. 108.

[5]) Vers. u. Beob. über die Ausscheidung der Harnsäure. 1858. München. S. 23.

[6]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 5. S. 326.

[7]) Virchow's Archiv. Bd. 50. S. 174. 1870.

von Fleischer und Penzoldt[1]) mit Einhaltung aller Cautelen an einem Leukämiker meiner Klinik angestellten Stoffwechseluntersuchungen ergab sich eine unverkennbare Erhöhung der absoluten und relativen Harnsäureausscheidung: der betreffende Leukämiker lieferte im Tag im Mittel 1,293 Harnsäure, ein unter denselben Ernährungsverhältnissen befindlicher Gesunder 0,659; im Verhältniss zum Harnstoff stellte sich die Harnsäure beim Leukämiker wie 1 : 35, beim Gesunden wie 1 : 66. Aus allen diesen und anderen[2]) Untersuchungsresultaten geht mit Sicherheit hervor, dass die Excretion der Harnsäure im Urin von Leukämischen absolut und relativ erhöht ist.

Weniger Uebereinstimmung herrscht bezüglich der Ausscheidung des Harnstoffs. In der Mehrzahl der Fälle[3]) ist eine Verminderung, in einzelnen Fällen[4]) eine Vermehrung der täglichen Harnstoffproduction angegeben. Fast bei allen diesen Angaben zu Grunde liegenden Stoffwechseluntersuchungen ist indessen auf die Grösse der Nahrungszufuhr und die Ausscheidung des Stickstoffs in den Fäces zu wenig Rücksicht genommen worden, als dass bestimmte Schlüsse über den Stickstoffumsatz beim Leukämiker gemacht werden könnten. Die in dieser Beziehung mustergültigen Untersuchungen von Pettenkofer und Voit[5]), in welchen die Stickstoffein- und ausfuhr bestimmt wurde (auch unter Controle am Gesunden), erwiesen, dass die Zersetzung beim normalen Menschen und Leukämischen nicht wesentlich verschieden ist; nur waren im Gegensatz zum normalen Verhalten die Ausscheidungen von Wasser und Harnstoff bei Nacht grösser als bei Tage (1067:708; 21,1:14,8 Harnstoff). Dagegen ergaben die höchst sorgfältigen Untersuchungen von Fleischer und Penzoldt[6]) eine entschiedene Erhöhung der N-ausscheidung (in Harn und Fäces). Die Untersuchungen von F. und P. bezogen sich auf einen mit mittelschwerer und einen mit hochgradiger Leukämie behafteten Kranken, bei welch' letzterem in der Zeit der Stoffwechseluntersuchungen die Kachexie im Fortschreiten begriffen war. Es dürften also vielleicht, wie dies auch Fleischer und Penzoldt als möglich annehmen, die Widersprüche so sich lösen, dass in leichteren Fällen von Leukämie der N-umsatz nicht wesentlich erhöht erschiene, während in schweren Fällen und besonders bei fortschreitender

---

[1]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 26. S 368. 1880.

[2]) vergl. Schmuziger, Archiv der Heilkunde. Bd. 17. S. 283. 1876. — K B Hofmann, Wiener med Wochenschr. 1870. S. 981. Ossikowsky, Gaz. med. de Paris. 1874.

[3]) Jacubasch, Virchow's Archiv. Bd. 43. S. 196. 203. — Schmuziger, l c — Barten, Diss. Gryph. 1872. S. 33 u A

[4]) Berrel, Med. Tim. und Gaz. 1868 S. 284. — Mosler, Berliner klin. Wochenschr. 1876. S. 703.

[5]) Zeitschr. für Biol. Bd 5. S. 319. 1869.

[6]) l c.

Kachexie eine Vermehrung des Eiweisszerfalls und der Stickstoffsecretion anzunehmen wäre.

Von den Nhaltigen Bestandtheilen des Urins verdient noch bezüglich seines Excretionsverhaltens das Ammoniak Erwähnung, dessen Ausscheidung Hallervorden[1]) bei einem Leukämiker dauernd vermindert fand. Die Phosphorsäure- und Schwefelsäureausfuhr dagegen zeigte sich in den Fällen Fleischer's und Penzoldt's vermehrt; es betrug nämlich in einem Fall gegenüber der gesunden Controlperson die mittlere Tagesmenge der P_2O_5 2,5 : 1,47, der SO_3 2,46 : 1,51. Die Kalkabscheidung verhielt sich beim Leukämiker und Gesunden ziemlich gleich.

Frühere Untersucher haben im Urin von Leukämischen Milchsäure, Fettsäuren, Hypoxanthin nachgewiesen und dem Vorkommen dieser Stoffe mehr oder weniger diagnostische Bedeutung zugeschrieben. Da aber diese Stoffe theils durch neuere Untersuchungen (Salkowski) im Urin von Leukämischen nicht aufgefunden werden konnten, theils auch, wie die Ameisensäure und Milchsäure, im normalen Urin vorkommen, so haben die Angaben über ihr Auftreten im Urin von Leukämikern ihre Bedeutung verloren.

Mehrfach ist Eiweiss im Urin bei der Leukämie nachgewiesen worden (Salkowski[2]), Schepelern[3]), A. Vogel[4]) u. A.). Die Ursache hiervon ist theils in der complicirenden Anämie zu suchen, theils in pathol.-anat. Veränderungen der Nieren (lymphoide Infiltration), wofür das Auftreten von körnigen und hyalinen Cylindern spricht[5]). Entsprechend der im Gefolge der Leukämie auftretenden hämorrhagischen Diathese kann auch Blut[6]) im Urin von Leukämikern erscheinen.

Bei keiner Krankheit wurden so viele Versuche gemacht, die Stoffwechselverhältnisse zu erforschen, als beim Diabetes mellitus. Die Thatsache, dass trotz enormer Nahrungszufuhr der Diabetiker abmagert, fällt so ohne Weiteres in die Augen, dass von vornherein eine tiefgreifende Veränderung des Stoffverbrauchs bei dieser Krankheit erwartet werden muss. Was zunächst die Stickstoffausscheidung betrifft, so ist dieselbe nach dem Resultate aller für die Entscheidung der Frage brauchbaren Untersuchungen beträchtlich gesteigert und zwar nicht nur deswegen, weil der Diabetiker vermöge seiner reichlicheren Eiweisszufuhr mehr Nhaltige Substanz zersetzt, sondern auch darum, weil beim Diabetes ein abnormer Eiweisszerfall Platz greift, so dass der letztere, mit dem des gleichgenährten Gesunden verglichen, unter allen Umständen stärker erscheint. Diese Steigerung der Nausscheidung zeigt sich in auffälliger Weise in den Zahlen des von Diabetikern producirten Harnstoffs. Die in einem Tage abge-

[1]) l. c. S. 274.
[2]) Virchow's Archiv. 1871. Bd. 52. S. 62.
[3]) Hospit Tid. 1873. J-B. Bd. 2. S. 298.
[4]) Dorpater Zeitschr. Bd. 4. 1873. S. 175.
[5]) vergl. Schepelern, l. c.
[6]) vergl. Zumpe, Archiv d. Heilk. 1878. Bd. 19. S. 473.

sonderten Harnstoffmengen können die normalen Mittelzahlen um das 4—5fache übersteigen. So beobachtete ich in einem meiner Diabetesfälle eine Tagesproduction von 150 Grm., Senator[1]) bei einem Kind eine solche von ca. 70 Grm.! Gewöhnlich ist daneben wegen der gesteigerten Diurese der procentische Harnstoffgehalt des Urins abnorm gering, doch kommen auch hier Ausnahmen vor, so betrug derselbe bei meiner oben angeführten Diabeteskranken nicht weniger als 3,4 pCt. Diese übermässige Harstoffproduction findet sich übrigens nur in den schweren Fällen von Diabetes; in den leichteren Fällen scheint wegen des dabei bestehenden geringeren Eiweisszerfalls die Harnstoffproduction nie jenen beträchtlichen Grad zu erreichen. Verschwindet in solchen Fällen der Zucker aus dem Urin durch Darreichung rein animalischer Kost, so ist der Körper offenbar im Stande, den bei der Zersetzung der letzteren abgespaltenen Zucker zu assimiliren; ob aber hierbei nicht doch der specifische Eiweisszerfall fortbesteht, ist nur durch genaue, speciell die Nausfuhr berücksichtigende Stoffwechselversuche zu entscheiden; a priori ist eine solche Azoturie nicht undenkbar. Die Harnstoffabscheidung scheint zuweilen bei Nacht grösser zu sein als bei Tage[2]); zwischen Harnstoff- und Zuckerabscheidung findet kein bestimmtes Verhältniss statt, ebenso nicht zwischen Wasser- und Harnstoffausfuhr[3]).

Im Gegensatz zu der gesteigerten Harnstoffausfuhr ist die Excretion der Harnsäure nicht vermehrt, sondern eher vermindert. Man darf hierbei allerdings nicht aus den Resultaten der Harnsäurebestimmung mittelst der gewöhnlich geübten Fällung durch Salzsäure Schlüsse machen. Wie Naunyn und Riess[4]) zeigten, reicht nämlich diese Methode beim diabetischen Harn nicht aus, indem selbst nach Zusatz von harnsauren Salzen zum Harn in diesen Fällen die Ausfällung von Harnsäure ausbleibt. Aber auch nach der von ihnen angegebenen und von Külz[5]) modificirten Methode (Fällung mit Bleizuckerlösung, Behandlung des Filtrats mit essigsaurem Quecksilberoxyd, Zerlegung des Niederschlages mit H_2S, Auskochen des H_2S niederschlags mit Wasser nach Zusatz von kohlensaurem Natron, Einengen des Filtrats und Fällung mit Salzsäure) wurden in 1½ monatlichen Bestimmungen von Külz nur Tagesquantitäten von 0,06—0,76 nachgewiesen (0,002—0,03 pCt.). Budde[6]) hat auf eine interessante Thatsache aufmerksam gemacht, welche mit der Verringerung der Harnsäureproduction bei Diabetes in Zusammenhang steht, nämlich dass Diabetiker, welche an Harngries und Nierenkoliken leiden, diese Symptome ver-

---

[1]) Ziemssen's Pathol. Bd. 13. S. 433.

[2]) Koch, Dissert. Jena 1867. — Külz, Beiträge zur Path. und Therap. des Diab. mell. 1874.

[3]) vergl. die Tafeln bei Külz, l. c.

[4]) Dubois-Reichert's Archiv. 1869. Heft 3.

[5]) Dissert. inaug. Marburg 1872.

[6]) Ugeskr. for Läger. 1875. J-B. Bd. 2. S. 281.

lieren, wenn die Meliturie zunimmt. Durch intercurrentes Fieber wird die Harnsäureausscheidung auch beim Diabetiker erhöht und zwar nach Gähtgens[1]) relativ mehr als die ebenfalls gesteigerte Ausfuhr des Harnstoffs und Kreatinins. Ueber die Ausscheidungsverhältnisse letzteren Stoffes sind verschiedene Angaben gemacht worden: Maly[2]) fand beim Diabetiker eine Vermehrung, Winogradoff[3]) u. A. eine Verminderung der Kreatininexcretion, Senator[4]) dagegen nach einer verbesserten Methode ziemlich normale, oder eher mit einer Steigerung der Ausfuhr verbundene Excretionsverhältnisse.

Von den übrigen stickstoffhaltigen Bestandtheilen des Harns ist noch der Hippursäure und des Ammoniaks Erwähnung zu thun. Von ersterer ist mehrfach angegeben, dass sie in grösserer Menge im Urin der Diabetiker vorkomme (cfr. z. B. Wicke); doch ist, wie oben[5]) ausgeführt wurde, vorderhand nichts Bestimmtes über ihre Ausscheidungsverhältnisse auszusagen. Die Ammoniakausfuhr endlich scheint unter Umständen sehr beträchtlich gesteigert zu sein; eine Kranke meiner Klinik schied volle 2,2 Grm. pro die aus[6]), ein Tagesquantum, welches das normale wenigstens um das 2- bis 3fache übersteigt. Noch bedeutendere Steigerungen der NH_3ausfuhr hat Hallervorden[7]) beobachtet. Von einem seiner Diabetiker wurden constant 4 bis 5 Grm. NH_3 pro die ausgeschieden, an einem Tage sogar 5,94!

Auch die Ausscheidung der unorganischen Harnbestandtheile ist im Diabetes wesentlich alterirt. Entsprechend den sonstigen Erfahrungen bei stärkerem Eiweisszerfall ist auch beim Diabetes eine Vermehrung der Excretion der Sulfate und Phosphate zu erwarten. Eine solche findet sich denn auch in der That[8]); speciell ist die Phosphorsäureausscheidung beträchtlich vermehrt gefunden worden[9]) und zwar sowohl die an Alkalien, als die an Erden gebundene Phosphorsäure (Gähtgens). Ihr Verhältniss zur N-ausscheidung ist aber offenbar wechselnd: Gähtgens fand den relativen Werth höher als normal, Frerichs mit dem beim Gesunden übereinstimmend, Zülzer und ebenso Czapek[10]) dagegen eine Verminderung auf 13 (statt 19). Diese Steigerung der P_2O_5ausfuhr im Diabetes, sowie das angebliche Vorkommen von Fällen, in welchen bei ausgesprochenen Symptomen des Diabetes (Polyurie, Durst, Furunkel, Tuberculose etc.) kein Zucker, wohl aber vermehrte Phosphate im Urin sich finden, bestimmte Teissier[11]) die Phosphaturie in einem Theil der Fälle als latente Zuckerharnruhr

[1]) Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. 1868. S. 301.

[2]) Wiener med. Wochenschr 1862 No. 20. S. 310. 311.

[3]) Virchow's Archiv. 1863. Bd. 27.

[4]) Diabetes. S. 436.

[5]) vergl. oben Cap. V.

[6]) Erlanger Societätsber. 28 Juli 1879.

[7]) Archiv f. exper. Pathol. u Pharmac. Bd. 12. S. 268. 1880.

[8]) s. u. A. Gähtgens Dissert. Dorpat 1866.

[9]) Seegen, u. A. s. vor Allem Frerichs (Charité-Annalen. Bd. 2. 1877. S. 153. 166 ff.).

[10]) Prager med. Wochenschr. No. 14. 1878. J.-B. Bd. 2. S. 266.

[11]) Du Diabète phosphatique. 1877. Centralbl. für die med. Wissensch. 1877. S. 888. Ref.

aufzufassen. Die innige Beziehung der Meliturie und Phosphaturie scheint Teissier namentlich durch die Thatsache erhärtet zu sein, dass in einzelnen Fällen die P_2O_5 im Urin zunahm, wenn die Zuckerausfuhr sich verminderte, Behauptungen, welche vorderhand noch sehr der Bestätigung und Klarlegung bedürfen. Ein ähnliches vicariirendes Verhältniss beobachtete in neuester Zeit Fürbringer[1]) zwischen der Zucker- und Oxalsäureausscheidung eines Diabeteskranken.

Die Excretion der Chloride ferner weicht, wie die sorgfältige Bestimmung und Vergleichung der Ausscheidungen beim Diabetiker und Gesunden in der Arbeit von Frerichs ergeben, nicht wesentlich von der Norm ab und steht jedenfalls in keinem Zusammenhang mit der Zuckerausfuhr. Erwähnenswerth ist noch das Resultat der Erfahrungen über die Ausscheidungsgrösse des Kalks und der Alkalien, indem auch diese vom Diabetiker in grösserer Menge, als vom Gesunden, abgegeben zu werden scheinen[2]).

Kann nach alledem kein Zweifel sein, dass beim Diabetes tiefgreifende Veränderungen im Stoffwechsel Platz greifen, so tritt dies vollends eclatant zu Tage in den zwei Grunderscheinungen der Zuckerharnruhr, in der Polyurie und dem Zuckergehalt des Urins.

Die Vermehrung des Harnwassers ist ein ständiges Symptom der Meliturie, wenn man von vorübergehenden Perioden absieht, in welchen trotz eines beträchtlichen Zuckergehalts die Urinmenge normal oder sogar abnorm gering ist (Diabetes decipiens). Die jeweilige Menge des abgeschiedenen Urins ist in erster Instanz abhängig von der Masse des genossenen Getränkes, kann indessen auch grösser sein, als den genossenen Flüssigkeitsmengen entspricht (Gähtgens); weiterhin erfolgt die Wasserabscheidung, wie Falk[3]) zuerst gefunden hat, beim Diabetiker langsamer, als beim Gesunden, wird übrigens beschleunigt durch Darreichung stärke- bezw. zuckerreicher Nahrung[4]). Wie die Harnstoffexcretion bald bei Nacht, bald bei Tage die höchsten Ziffern erreicht, so ist dies auch bei der Wasserabscheidung der Fall, ohne dass bis jetzt in dieser Beziehung bestimmte allgemeine Regeln aufgestellt werden könnten. Die Quantitäten des täglich ausgeschiedenen Urins bewegen sich in weiten Grenzen (2 bis 20 Liter). Durch intercurrente Krankheiten (Fieber, Diarrhöe, Exsudate) wird die Wasserausfuhr im Allgemeinen geringer[5]), doch zeigen sich hier individuelle Verschiedenheiten[6]). In den meisten Fällen läuft mit der Wasserabscheidung die Zuckerexcretion parallel[7]). Wenigstens gilt dies für den einzelnen Patienten in der

---

[1]) Deutsches Archiv für klin Med. Bd. 16. S. 449.

[2]) Gähtgen's Dissert. Dorpat 1866. — Neubauer, Journal für pract. Chemie. Bd. 17. S. 65. u. A.

[3]) Deutsche Klinik. 1853. No. 22 ff.

[4]) Neuschler, Dissert Tübingen 1861. — Külz, Beiträge. Bd. 2. 1875.

[5]) cf. u. A. die Curven in meinem Aufsatz. Deutsch. Arch. f. klin Med. Bd. 5 S. 376. 1868.

[6]) Petters, Prager Vierteljahrsschr. 1855. Bd. 42. 2.

[7]) Besonders deutlich aus meinen Curven l. c. zu ersehen.

Weise, dass man aus der jeweiligen Grösse der abgeschiedenen Wassermenge ungefähr auf die absolute Grösse der Zuckerausfuhr im Voraus schliessen kann. Allbekannt ist, dass diese letztere ganz wesentlich durch die Nahrung beeinflusst wird, bei zucker- und stärkemehlhaltiger Diät rasch [1]) und hochgradig zunimmt, bei rein animalischer Kost abnimmt oder ganz aufhört, je nachdem der Organismus fähig ist, den bei dem Eiweisszerfall abgespaltenen Zucker zu assimiliren oder nicht. Auf die Intensität der Zuckerexcretion sind ausser der Nahrungsweise auch andere Momente von Einfluss; so steigern psychische Einflüsse dieselbe, während andererseits im Gefolge intercurrenter Krankheiten (s. o.) mit angestrengten Muskelbewegungen der Zucker im Urin sich vermindern oder ganz verschwinden kann.

Die im Diabetikerharn gewöhnlich auftretende Zuckerart ist Traubenzucker; bei der Glycosurie der Schwangeren und Säugenden wurde Milchzucker (Hofmeister), in einzelnen Fällen von Diabetes neben Traubenzucker Inosit gefunden, welch' letzterer in seltenen Fällen sogar ganz an die Stelle des Traubenzuckers trat (Details s. allgem. Theil). Endlich ist auch neben letzterem linksdrehender Zucker, Levulose, im Harn von Diabetikern entdeckt worden [2]) und von Redon [3]) eine optisch indifferente Zuckermodification.

Entsprechend dem Zuckergehalt des Harns ist das specifische Gewicht des Diabetikerurins hoch 1030—1060 und darüber, die Farbe ist hell gelbgrünlich und entbehrt der Urin jeglicher Sedimente, indem der Wasserreichthum des Harns das Ausfallen der schwerlöslichen Salze hindert.

Dagegen sieht man beim Stehen des Urins eine von Pilzen herrührende Trübung auftreten zum Theil mit Bildung einer förmlichen Haut an der Oberfläche; unter Entwicklung von Hefepilzen [4]) zersetzt sich der Zucker in Alkohol und Kohlensäure; auch die Milchsäuregährung wird zuweilen beobachtet.

Von der mit jenen Gährungsprocessen einhergehenden Säurebildung rührt es wohl auch her, dass die Reaction des Diabetikerharns länger sauer bleibt, als die des normalen Harns, in welchem die alkalische Gährung bald Platz greift.

Wahrscheinlich auf eine besondere Form von Gährung ist es zurückzuführen, dass im diabetischen Harn zuweilen Aceton gefunden wird, über dessen Vorkommen und Beziehungen zur Aethyldiacetsäure im allgemeinen Theil (S. 397) Näheres mitgetheilt worden ist.

Nicht selten endlich findet man bei genauer Untersuchung des Diabetikerurins Spuren von Eiweiss. Es ist dies eine nach meiner Erfahrung ziemlich häufige

---

[1]) Nach Külz (Beiträge. Bd. 1. S. 98 ff.) tritt der Zucker im Urin schon 1/2 spätestens 1 Stunde nach Brodzufuhr auf.

[2]) Gorup-Besanez, Zoochemie. S. 131. — Zimmer, deutsche med. Wochenschrift. 1876. No. 28. J.-B. Bd. 1. S. 265.

[3]) Lyon. méd. 1876. J.-B. 1. S. 264.

[4]) Der Saccharomycespilz scheint nach Betz (Memorabilien. No. 4. 1873. J.-B. 2. S. 309) in einzelnen Fällen auch schon innerhalb der Harnwege dem Urin sich beizumischen.

Erscheinung. Da in der Mehrzahl der Fälle bei den Obductionen Veränderungen, wenn auch leichter Natur, an den Nieren der Diabetesleichen gefunden werden und diese Veränderungen in „Hypertrophie" oder Verfettung der Epithelien bestehen, so kann wohl die Albuminurie der Diabetiker am einfachsten erklärt werden durch die Annahme, dass die Glomerulusepithelien, indem sie in übermässiger Weise Wasser abzuscheiden und Eiweiss zu retiniren haben, in letzterer Beziehung zeitweise oder dauernd erlahmen und so Eiweiss in den Harn durchtreten lassen. Diese Eiweissabscheidung ist übrigens, wenn nicht eine Complication von Nephritis vorliegt, immer eine nur unbedeutende, so dass der Urin beim Kochen und Säurezusatz nur ganz schwach weisslich getrübt erscheint. Ob in einzelnen Fällen, in welchen die Aetiologie mit Sicherheit auf den Ausgang des Diabetes vom Centralnervensystem hindeutet, auch für die Albuminurie ein central-nervöser Ursprung angenommen werden darf, müssen weitere Beobachtungen lehren, speciell der Vergleich der Häufigkeit der Albuminurie in diesen Fällen, gegenüber der in anderen Diabetesformen.

An die Betrachtung der Harnverhältnisse bei der Melituric schliesst sich naturgemäss die beim Diabetes insipidus an. Beiden Krankheiten gemeinsam ist die Polyurie, die Abscheidung unmässig grosser Wassermengen, welche beim Diabetes insipidus die normalen Quantitäten um das 10—20fache überschreiten können. Wie beim Diabetes mellitus haben auch beim insipidus genaue Untersuchungen ergeben, dass die Wasserabscheidung bei an letzterer Krankheit Leidenden mit der von gesunden gleich ernährten Controlpersonen verglichen, grösser ist[1]) und wie beim Diabetes langsamer, aber anhaltender zu Stande kommt, als beim Gesunden. Das specifische Gewicht des Urins ist, da der Hauptfactor für die Erhöhung desselben beim Diabetes insipidus fehlt, abnorm niedrig, die Farbe auffallend blass, die Reaction ist nur schwach sauer und wird durch Zersetzung leicht alkalisch. Die Quantität der einzelnen Harnbestandtheile ist trotz der enormen Harnmengen ungefähr die normale. Allerdings ist bei genaueren Bestimmungen gefunden worden, dass die Harnstoffausfuhr[2]), wenn auch immerhin mässig, erhöht ist; die meines Wissens höchste Ziffer hat Senator mit 72 Grm. pro die gefunden. Entsprechend der im Ganzen gesteigerten Harnstoffausfuhr kann auch die Excretion der Schwefel- und Phosphorsäure hohe Werthe zeigen; so wurden im Falle von Pribram 3.8 bis 5,3 Schwefelsäure ausgeschieden, also jedenfalls 1 Grm. mehr als in der Norm, so in einem Falle von Senator[3]) 3,8 P_2O_5, d. h. also ebenfalls ein hohes, wenn auch noch in die normalen Grenzen fallendes Tagesquantum. Dagegen sind von Harnsäure und Kreatinin nicht entsprechend grosse, sondern im Gegentheil entschieden verminderte Tagesmengen gefunden worden. Indessen hat Senator[4]) nachgewiesen,

[1]) Neuschler, Diss. Tübingen 1861. — F. Straus, Diss. Tübingen 1870.

[2]) A. Pribram, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 113. 1871 u. A.

[3]) l. c. S. 574.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. 68. S. 422. 1876.

dass mindestens für die Kreatininausscheidung die bisher angewandte Methode der Bestimmung der Kreatininmengen im Harn Schuld ist an der Annahme, dass die letzteren im Diabetes insipidus verringert seien; er fand das Verhältniss zum Harnstoff im Mittel 1 : 65, d. h. einen Werth, der ungefähr der Norm entspricht. In einem Falle von zweifelhaftem Diabetes insipidus mit relativ hohem specifischen Gewicht (1025) fand Hoffman[1]) die Harnsäure durch Hippursäure ersetzt, welche sich bei Behandlung des Harns mit Alcohol und Salzsäure in feinen Krystallen ausschied. In einem Theil der Fälle von Diabetes insipidus ist Inosit[2]) im Urin nachgewiesen worden, bei einzelnen Kranken Albumin, dessen Auftreten, wenn es nicht als Symptom der Schrumpfniere erscheint und damit die Diagnose des Diabetes insipidus zweifelhaft macht, in ähnlicher Weise erklärt werden muss, wie beim Diabetes mellitus.

Wichtige Aufschlüsse über das Wesen der Krankheit erwartete man seit langer Zeit mit Recht von Untersuchungen des Urins bei der Gicht.

Nachdem nämlich Wollaston[3]) 1797 den Beweis geliefert hatte, dass die Ablagerungen in den Gelenken bei dieser Krankheit der Hauptsache nach aus harnsauren Salzen bestehen, und die Absetzung der letzteren durch den damit verbundenen Reiz der Gewebe die „Gichtanfälle" hervorruft, war dadurch von selbst das Interesse der medicinischen Forscher auf die Grösse und den Gang der Abscheidung von Harnsäure im Urin gelenkt. Man beobachtete zunächst, dass der Harn vor den Anfällen weniger harnsaures Natron enthält und dass das letztere nach dem Paroxysmus wieder reichlicher im Urin erscheint. Solche Angaben finden sich schon bei Cloquet und Giraudy[4]) u. A., auch fand Berthollet, dass der Harn einige Tage vor dem Gichtanfall seine natürliche Acidität verliert, um sie vor dem Ende des Anfalls wieder zu gewinnen.

Genaue quantitative Untersuchungen in dieser Beziehung sind aber erst von A. B. Garrod[5]) angestellt und in seiner berühmt gewordenen Monographie über die Gicht niedergelegt worden. Derselbe fand, dass in den ersten Stadien der Arthritis acuta die Ausscheidung der Harnsäure im Urin bedeutend reducirt war, nach Ablauf des Anfalls wieder stieg und selbst das normale Maass überschritt, dann wieder abnahm, um kurz vor dem Anfall ihr Minimum zu erreichen. Auch bei der chronischen Gicht war die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bedeutend verringert, ebenso bei Leuten, welche häufige Anfälle überstanden hatten, in der gichtfreien Zeit. Diese Angaben von Garrod

[1]) Centralbl. für die med. Wissensch. 1870. No. 27.

[2]) s. allgem Theil, Cap. Inosituric. S. 395.

[3]) vgl. Cadet de Vaux, Cloquet und Giraudy, neue Heilmethode der Gicht. Uebers. 1826. S. 98.

[4]) l. c. S. 98.

[5]) Garrod. Die Natur und Behandlung der Gicht. Uebers. 1861. S. 81 ff.

sind seither mehrfach bestätigt worden[1]). Aus dem Vorstehenden erhellt, dass die Harnsäure fast in allen Stadien der Gicht, namentlich gegen die Zeit der Anfälle hin in abnorm geringer Menge ausgeschieden wird.

Die Harnstoffausscheidung wechselt in ihrer Grösse. Im Ganzen geht aus den Untersuchungen Garrod's hervor, dass dieselbe nicht entsprechend der Verminderung der Harnsäureabscheidung bei Gichtkranken herabgedrückt ist. Im Anfall selbst kann die Menge des Harnstoffs allerdings bedeutend, bis auf $^1/_3$ der vor dem Anfall ausgeschiedenen Quantität, sinken, wie der von Stockvis[2]) beobachtete Fall beweist. Der betreffende Kranke lieferte im Anfall in den ersten Tagen täglich 10,8 Harnstoff, später stieg der Harnstoff im Urin sogar auf 34,25, so dass die mittlere tägliche Harnstoffausfuhr im Anfall 21,5 betrug. Besondere Sorgfalt ist neuerdings auf die Erforschung der Ausscheidungsverhältnisse der Phosphorsäure verwandt worden. Auch hier ist eine, wenn auch höchst unbedeutende Verminderung im Anfall constatirt worden — 0,9 gegen 1,0. In einem anderen Fall von Arthritis fand Stockvis[3]) die Phosphorsäureausscheidung bedeutender reducirt, nämlich auf 0,7 pro die bei einem Harnstoffquantum von 40 Grm. Nähere Untersuchungen ergaben, dass diese Reduction der Ausfuhr der Phosphorsäure hauptsächlich die an alkalische Erden gebundene Säure betrifft, so dass das normaler Weise bestehende Durchschnittsverhältniss der an alkalische Erden und der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure von 1 : 2,5 in der Gicht sich auf 1 : 5,7 stellte und die an Erden gebundene Phosphorsäure im Urin an einzelnen Tagen sogar auf Null herabsank.

Bei dem innerlichen Gebrauch von anorganischen Säuren steigerte sich im Allgemeinen bei dem Arthritiker wie bei der Controlperson die P_2O_5 excretion so, dass bei letzterer die an Alkalien, beim Arthritiker die an alkalische Erden gebundene Phosphorsäure sich vermehrte. Die Steigerung der Phosphorsäureausscheidung blieb beim Gichtkranken aus, wenn statt anorganischer Säuren organische, speciell Citronensäure einverleibt wurden, während die P_2O_5 ausfuhr beim Gesunden unter diesen Verhältnissen sich vermehrte.

Neben den normalen Bestandtheilen des Urins wurden im Harn von Gichtkranken auch Zucker und Eiweiss gefunden. Der Nachweis ersterer Substanz ist von früheren Beobachtern[4]) öfters geführt, bedarf aber dringend der Bestätigung. Dagegen ist kein Zweifel, dass der Harn von Gichtkranken oft Eiweiss enthält, was mit der Thatsache, dass die Nieren bei Arthritis sich häufig im Zustande der Entzündung und Schrumpfung befinden, im Einklang steht.

---

[1]) u. A. Lehmann, Lehrb. Bd. I. S. 201. — Neubauer, Annal. d. Chem. und Pharm. Bd. 119. S. 27. — Bartels, Deutsches Archiv für klinische Med. Bd. I. S. 31.

[2]) Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. etc. 1876. No. 37. J.-B. 2. S. 278.

[3]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. S. 801.

[4]) u. A. Lehmann, l. c. — Gairdner, die Gicht, übers. 1858. — Schmidt's J.-B. Bd. 99. S. 118.

Die Menge des bei der Gicht ausgeschiedenen Urins, ebenso sein Aussehen, spec. Gewicht etc. wechselt sehr, je nach dem Entwicklungsstadium, in welchem sich die Krankheit befindet. Im Anfall ist die Harnmenge vermindert, hat ein hohes spec. Gewicht und sedimentirt leicht, ausserhalb des Anfalls wird der Harn in der normalen oder auch in abnorm grosser Menge abgesondert, in welch' letzterem Falle die etwaige Anwesenheit von Zucker und Eiweiss, speciell die Complication mit Schrumpfniere zu berücksichtigen ist.

Im Anschluss an die Gicht soll in diesem Capitel anhangsweise auch kurz der Verhältnisse der Urinabscheidung beim Rheumatismus der Gelenke Erwähnung geschehen, zumal dieselben neuerdings benutzt worden sind, um für Gicht und Arthritis deformans differentialdiagnostische Anhaltspunkte abzugeben. Da bei letzterer Erkrankung massenhafte Verknöcherungen der gewucherten Knorpelmassen und der das Gelenk umgebenden Weichtheile stattfinden, so sind Abweichungen von der Norm bezgl. der Ausscheidung der P_2O_5 und der Kalksalze im Harn a priori wahrscheinlich. Darauf gerichtete Untersuchungen (G. Fischer[1]), Drachmann[2]) u. A.) ergaben denn auch eine unzweifelhafte Verringerung der P_2O_5ausfuhr auf $^1/_2$ bis $^1/_5$ der normalen Grösse. Auch eine Verminderung der 24 stündigen Harnstoffmenge ist angegeben[3]). Im Gegensatz hierzu ist der Harnstoff beim acuten Gelenkrheumatismus wohl wegen des dabei bestehenden Fiebers vermehrt und das spec. Gewicht des Urins erhöht. In Folge der starken Schweissabsonderung ist die Menge des Harns spärlich, die Farbe dunkelroth, die Reaction stark sauer; ausserdem ist hiervon die den Rh. ac. mit einer gewissen Regelmässigkeit begleitende Uratsedimentbildung abhängig. Wie früher näher auseinandergesetzt wurde[4]), ist die Entstehung dieses Sediments bedingt durch die Concentration des Urins, den abnorm hohen Säuregrad und endlich durch die Menge der im Urin enthaltenen Harnsäure. Dass letztere nicht schon als absolut vermehrt angenommen werden darf in Fällen, wo ein reichliches Sedimentum lateritium im Uringlase sich absetzt, haben die verschiedensten quantitativen Analysen des Sediments ergeben. So erreichte z. B. die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäure bei zwei auf der Niemeyer'schen Klinik behandelten Rheumatismuskranken trotz hochgradiger Sedimentbildung nach den Analysen von Hoppe-Seyler[5]) nur eben die Norm.

In einzelnen Fällen von Rh. ac. findet sich Albuminurie. Dieselbe kann dem gerade bei dieser Krankheit besonders hochgradigen Fieber ihre Entstehung verdanken. In anderen Fällen ist sie der Ausdruck einer Complication des Rh. mit einer Nierenerkrankung (Hartmann[6]), Bartels[7]), Condere[8]) u. A.). Diese

---

[1]) Mittheil. aus der Göttinger chirur. Klinik. 1861. Schmidt's J.-B. Bd. 120. S. 23.

[2]) Nord. med. Archiv. Bd. 5. No. 1. 1873. J.-B. Bd. 2. S. 318.

[3]) Bei einer Kranken meiner Abtheilung fand sich nach Dr. Crämer's Bestimmungen im Mittel aus 4—5 Tagen pro die:

Harnstoff . . .	20,25,	Controlperson	27,4
Phosphorsäure .	1,45,	„	2,18

rel. Werth der Phosphs. annähernd gleich bei beiden Individuen.

[4]) s. allgem. Theil. S. 414.

[5]) Niemeyer, spec. Path. 9. Aufl. Bd. 2. S. 558.

[6]) Rh. ac. u. chron. Erlangen 1874.

[7]) Ziemssen's spec. Path. Bd. 9. S. 229.

[8]) Thèse. Paris 1877. J.-B. Bd. 2. S. 272.

letztere ist entweder embolischer Natur auf der Basis von Endocarditis entstanden, oder bedingt durch Nephritis parenchymatosa, welche selbst wohl als infectiöse gedeutet werden muss. Endlich kann die Albuminurie auch Folge der Behandlung des Rh. sein, nämlich nach meiner und Anderer Erfahrung durch das Auflegen von Blasenpflastern angeregt werden; Senator[1]) beobachtete in zwei solcher Fälle sogar reine Fibrinurie. Die im Verlaufe einer Gonorrhöe auftretenden Gelenkentzündungen können insofern einen Einfluss auf die Beschaffenheit des Urins haben, als mit dem Eintritt der Arthritis die Gonorrhöe und damit der Eiter aus dem Urin verschwindet, um mit Nachlass der Gelenkerkrankung wieder zu erscheinen, wovon ich selbst vor einiger Zeit ein eclatantes Beispiel beobachtet habe[2]).

Den Schluss der Betrachtung des Verhaltens der Harnabscheischeidung bei den verschiedenen „Ernährungsstörungen" soll die Erörterung der Urinverhältnisse bei der Rachitis und Osteomalacie bilden. Da die Rachitis mit einer mangelhaften Verkalkung der in Bildung begriffenen Knochen einhergeht, so muss angenommen werden, dass der Kalk nicht Bestandtheil des Knochengewebs werden oder bleiben kann und demzufolge aus dem Körper in abnormer Weise ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung des Kalks kann hauptsächlich im Harn oder in den Fäces erfolgen. In den letzteren ist denn auch von verschiedenen Forschern, unlängst noch von Baginsky[3]) eine abnorm grosse Menge Kalk nachgewiesen worden. Dagegen ist im Gegensatz zu früheren Untersuchungsresultaten[4]) durch die neuesten Analysen festgestellt, dass bei rachitischen Kindern jedenfalls keine Vermehrung (Baginsky), sondern im Gegentheil eine Verminderung der Kalkausscheidung im Harn stattfindet (Seemann[5]). Was die P_2O_5ausfuhr betrifft, so haben frühere Untersuchungen eine bedeutende (bis 4fache[6]) Vermehrung derselben bei rachitischen Kindern ergeben, neuere Analysen dagegen haben dies nur theilweise bestätigt[7]), indem aus Seemann's Tabellen keine wesentliche Vermehrung, aus Baginsky's Untersuchungen aber geradezu eine Retention von P_2O_5 beim rachitischen Kinde sich ergiebt: 40 (ges.) : 12 bis 37 (rach.). Ebenso wenig wie für das Verhalten der P_2O_5ausscheidung, ist für das der Stickstoffausfuhr bei der Rachitis den bisherigen Untersuchungen etwas Sicheres zu entnehmen; bedeutende Differenzen zwischen der N-abscheidung von Gesunden und Rachitischen scheinen jedenfalls nicht zu bestehen.

Im Verhältniss zum Stickstoff fand Baginsky die Chlorausscheidung im Harn

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 60. S. 490.

[2]) Klin. Berichte von Jena. 1875. S 89.

[3]) Veröffentl. der Ges. für Heilkunde in Berlin. 1879. J.-B. Bd. 2. S. 627.

[4]) Lehmann, Schmidt's Jahrb. Bd. 39. S Orig. u. A.

[5]) Virchow's Archiv. 1879. Bd. 77. S. 299.

[6]) Lehmann, l. c.

[7]) vergl. auch Neubauer's Analysen bei Rehn, Jahrb f. Kinderheilkunde. Bd. 12. S. 100. 1876.

gesunder Kinder grösser, als in dem rachitischer Kinder. Von sonstigen Funden im Harn Rachitischer ist in erster Linie der Nachweis von Milchsäure zu erwähnen, welche mehrfach (Lehmann, v. Gorup[1]) u. A.) in grösserer Menge constatirt wurde; es ist dies wegen der Fähigkeit jener Säure, die Kalksalze zu lösen bezw. gelöst zu erhalten, für die Theorie der Krankheit von Wichtigkeit. In einzelnen Fällen endlich wurde Eiweiss und zugleich damit in Ritchie's[2]) Fall Blut, in v. Gorup's Fett im Urin rachitischer Kinder gefunden.

Wie bei der Rachitis, so ist auch bei der Osteomalacie die Frage nach der Abscheidung von Kalk und Milchsäure im Urin für die Pathogenese der Krankheit von entscheidender Bedeutung. Was zunächst die Angaben über die Kalkausscheidung betrifft, so sind dieselben höchst variabel, indem von den Untersuchern bald eine sehr beträchtliche Ausscheidung von Kalkphosphaten (Gerster[3]) u. A.), bald keine Vermehrung (Moers und Muck[4]), Langendorff und Mommsen[5]), ja sogar, wie wohl aus den genauen Angaben Schmuziger's[6]) mit Sicherheit angenommen werden darf, eine Verminderung der Kalkerde gefunden wurde. Letzterer wies nicht mehr als 0,072 CaO bezw. 0,132 $(PO_4)_2Ca_3$ im Mittel als Ausfuhrmenge in 24 Stunden nach. Bei einer Kranken meiner eigenen Beobachtung wurden sehr wechselnde Mengen CaO abgeschieden, Mengen, welche zwischen 0,089 und 0,37 pro die schwankten und aus 12 Tagesbestimmungen berechnet im Mittel 0,196 betrugen. Es scheint hiernach, dass zu gewissen Zeiten, vielleicht mit dem Knochenauflösungsprocess zusammenhängend, die normalen Grenzen der Caausscheidung überschreitende Kalkmengen im Harn abgeführt werden, zu gewissen Zeiten abnorm wenig Kalk im Urin erscheint[7]).

Was die P_2O_5 bestimmungen betrifft, so ergaben auch diese keine Vermehrung jener Säure, eher eine Verminderung, bei Langendorff und Mommsen 0,75 pro die, in dem oben angeführten Falle meiner Beobachtung 1,55 (gegen 2,68). Der Harnstoff wurde in dem Falle von Schmuziger in verminderter Menge (18,9 pro die) im Harn gefunden, ebenso in meinem Falle (29,3 im Mittel aus 10 Bestimmungen gegen 35,5 beim Gesunden). Die letztgenannte Kranke schied ferner im Vergleich zu den von Controlpersonen (Mitralinsufficienz und Eczem) gelieferten Ausscheidungsmengen pro die aus (Mittel aus 2 Tagen):

---

[1]) Archiv für physiol. Heilk. 1849. Bd. 8. S. 8.

[2]) Lancet. Juli 5. 1873.

[3]) Griesinger's Archiv. Bd. 6. 2. 1847. S. 124.

[4]) Deutsches Archiv für klin. Med. 1869. Bd. 5. S. 485.

[5]) Virchow's Archiv. Bd 69. 1877. S. 452.

[6]) Centralbl. für die med. Wissensch. 1875. S. 948.

[7]) Die in den 2 Tagen der geringsten Kalkabscheidung durch den Urin mit den Faeces entleerten Kalkmassen betrugen 0,345 Grms.

Schwefelsäure	1,59	gegen	2,47	
Kalk	0,19	gegen	0,40	
Kreatinin	0,25	gegen	0,16	
Harnsäure	0,48	gegen	0,60	Harnsäure : Harnstoff 1 : 59,8
Harnstoff	28,7	gegen	36,3	gegen 1 : 60,5.

Letzterer Befund befindet sich im Gegensatz zu früheren Angaben (Lehmann), wonach bei Osteomalacie eine bedeutende relative und absolute Vermehrung der Harnsäureausscheidung, ebenso wie der Milchsäureausfuhr eintreten sollte. Auch für die Annahme einer beträchtlichen Ausscheidung der letztgenannten Säure im Harn Osteomalacischer haben die neueren Analysen keine Bestätigung geliefert. Langendorff und Mommsen fanden zwar, wie Moers und Muck, Milchsäure im Harn ihrer Osteomalacischen, konnten aber auch aus dem Harn von Gesunden reichliche Krystalle des Zinklactats darstellen, Schmuziger dagegen suchte vergeblich nach Milchsäure im Harn seiner Kranken[1]).

Von abnormen Bestandtheilen fand sich zuweilen Eiweiss im Urin Osteomalacischer. Neben dem gewöhnlichen Albumen ist mehrfach gerade bei dieser Krankheit Hemialbumose nachgewiesen worden, zuerst von Bence Jones[2]), später von Kühne[3]) und von Langendorff und Mommsen. Dieser Harnbefund ist von besonderer Bedeutung, seitdem Virchow die Hemialbumose im osteomalacischen und Fleischer[4]) im normalen Knochenmark nachgewiesen hat. Doch ist das Vorkommen der Hemialbumose im Harn durchaus nicht pathognostisch für die Osteomalacie, indem diese Eiweissmodification auch im Harn anderer Kranken[5]) gefunden wurde.

Capitel XIV.

Das Verhalten des Harns in den Infectionskrankheiten.

Die Infectionskrankheiten zeichnen sich bezüglich ihres Verhältnisses zur Urinabscheidung vor anderen Krankheiten dadurch aus, dass bei denselben ausser der Wirkung des sie begleitenden Fiebers noch ein specifischer Reiz auf die Harnmenge sich geltend macht. Indem nämlich der Infectionsstoff in Circulation und zur Ausscheidung kommt, ist er bei seinem Durchgang durch die Nieren geeignet, die Function der letzteren zu stören und in ihrem Gewebe Erscheinungen entzündlicher Natur hervorzurufen. Dementsprechend sind in

[1]) vgl. auch allgem. Theil, Milchsäure.
[2]) Annal. der Chemie und Pharm. Bd. 67. S. 97.
[3]) Verh. des naturh. Vereins zu Heidelberg. Bd. 2. I. S. 6.
[4]) Virchow's Archiv. Bd. 80. S. 482. 1880.
[5]) s. allgem. Theil, Albuminurie.

dem Harnbilde der Infectionskrankheiten zunächst diejenigen Veränderungen ausgesprochen, welche als Folgen des Fiebers bezw. der Temperaturerhöhung angesehen werden können, nämlich die Verminderung der Urinmenge, die Vermehrung der Harnstoffexcretion etc. Ausserdem aber tritt im Verlaufe der acuten Infectionskrankheiten so häufig Albuminurie und Nephritis auf, dass dieselbe sich unmöglich von dem Fieber allein ableiten lässt, sondern ganz speciell von der Einwirkung des Infectionsstoffes auf die Nieren abhängig gemacht werden muss. Denn wir sehen, dass die Nierencomplication und Albuminurie bei den einzelnen Epidemieen und Krankheiten (nicht immer entsprechend der Höhe des Fiebers) sehr verschieden häufig eintritt, ferner dass die Zeit des Auftretens der Albuminurie bei gewissen Infectionskrankheiten, wie bei Diphtherie, eine sehr frühe ist, während umgekehrt bei anderen, wie beim Scharlach, so nahe verwandt er sonst der Diphtherie sein mag, erst in einer späteren Periode die Tendenz zu nephritischen Processen und zur Eiweissausscheidung in stärkerem Grade sich bemerkbar macht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Durchgang des Infectionsstoffes durch die Nieren selbst es ist, welcher diese Functionsstörung der Glomerulusmembran hervorruft. Finden wir doch gerade im Gefolge von Infectionskrankheiten besonders häufig die Glomerulonephritis! Auch sprechen die Beobachtungen Markwald's[1], welcher durch Einspritzung von micrococcenhaltigen Flüssigkeiten bei Kaninchen Nierenentzündungen mit Abscheidung von Eiweiss und mit Micrococcen besetzten Cylindern zu Stande brachte, ebenso wie Kannenberg's[2] Funde von Bacterien im Harn von Kranken mit infectiöser Albuminurie entschieden zu Gunsten dieser Annahme. Doch darf freilich andererseits nicht vergessen werden, dass nach dem Ergebniss des Experiments die Injection von septischen Stoffen den Blutdruck auffällig erniedrigt, und daher mindestens ein Theil der Genese der Albuminurie bei den Infectionskrankheiten nicht in einer directen Reizung der Nieren durch die Infectionsstoffe, sondern in einer durch sie indirect bedingten Aenderung der Circulation und des Wanddrucks in den Glomerulis zu suchen ist.

In einzelnen Fällen kommt es zur Auflösung der rothen Blutzellen, zur Hämoglobinurie, wie dies bei Scharlach und Typhus beobachtet wurde. Auch dies spricht entschieden für eine specifische Wirkung des Infectionsstoffes, ebenso auch der Umstand, dass, wie Brieger[3] fand, in einer bestimmten Gruppe von Infectionskrankheiten, nämlich bei Diphtherie und Erysipelas (theilweise auch bei Pyämie und Scharlach) auffällig hohe Phenolmengen ausgeschieden werden, während in anderen infectiösen Krankheiten, speciell bei den Typhen und der Pneumonie, trotz excessiver Temperatursteigerung die Phenolmengen im Harn gering bleiben.

---

[1] Diss. inaug. Königsberg 1878.

[2] Zeitschr. für klin. Med. Bd. 1. S. 506.

[3] Ibid. Bd. 3. S. 465.

Die genannten allgemeinen, auf die Harnabscheidung sich beziehenden Folgen der Infection zeigen sich deutlich bei den zuerst zu besprechenden Malariakrankheiten, indem hier theils der Einfluss des Fiebers, theils der auf die Nieren wirkende Reiz des Infectionsstoffes, theils dessen Allgemeinwirkung auf das Blut und die einzelnen Organe im Harnbilde sich aussprechen. Im wohlausgeprägten Anfall einer einfachen Intermittens verhält sich der Urin in der Regel folgendermassen: die Harnmenge ist in der Frostperiode reichlich in Folge des höheren arteriellen Drucks[1]) und der Verdrängung des Blutes nach Innen, im Hitzstadium spärlich, im Schweissstadium wieder reichlicher. Im letztgenannten Stadium sedimentirt der Urin; seine Farbe ist um so dunkler, das specifische Gewicht um so höher, je geringer die Harnmenge ist. Von dieser Regel giebt es zahlreiche Ausnahmen, so dass also beispielsweise gerade im Hitzestadium der Urin blasser ist, als in der Zeit der Apyrexie (Griesinger[2]). Constanter und interessanter sind die Ausscheidungsverhältnisse des Harnstoffs und der übrigen Bestandtheile des Harns im Anfall und in der intervallären Periode. Kurz nachdem Liebig die Titrirung des Harnstoffs gelehrt hatte, stellten Traube und P. Jochmann[3]) ihre berühmt gewordenen Untersuchungen über den Gang der Harnstoffausscheidung im Wechselfieber an einem kräftigen, mit Quartana behafteten Manne an. Sie fanden das für das Verständniss des Stoffwechsels bei der Intermittens, vor Allem aber auch für die Kenntniss der Wirkung des Fieberprocesses überhaupt wichtige Factum, dass der Stickstoffzerfall im Fieber stärker ist, dass speciell die Harnstoffausscheidung während des Froststadiums rapide steigt, um mit dem Ende des Hitzestadiums Anfangs rasch, später langsamer zu fallen.

Diese Thatsachen sind durch spätere Untersuchungen verschiedener Forscher im Grossen und Ganzen bestätigt worden. Schon 1846 hatte Zimmermann[4]) die stärkere Harnstoffausfuhr im Paroxysmus entdeckt, ein Factum, das ausser den genannten Forschern später von S. Moos[5]), F. H. Redenbacher[6]), H. Ranke[7]), J. P. Uhle[8]) und S. Ringer[9]) bestätigt wurde. Letzterer suchte den Gang der Harnstoffausscheidung in den einzelnen Stadien der Intermittens in detaillirter Weise zu ermitteln und fand, dass schon vor und besonders während des Froststadiums die Excretion des Harnstoffs, unabhängig von der Nahrungszufuhr, bedeutend steigt, am

[1]) Riegel, Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 34. — Zadek, Zeitschr. für klin. Med Bd. 2. S. 509.

[2]) Infectionskrankheiten. Aufl. 2. 1864. S. 35.

[3]) Deutsche Klinik. 1855. No. 46.

[4]) Dessen Archiv für Path. und Ther. Bd. 1. S. 1. 1851. — Schmidt's Jahrb. Bd. 84. S. 300.

[5]) Henle-Pfeuffer's Zeitschr. N. F. Bd. 7. 3. S. 18.

[6]) Ibid 3. Reihe, 2. S. 384. 1858.

[7]) Habilitationsschr. 1858. S. 28.

[8]) Wiener med. Wochenschr. 1859. No. 7—9.

[9]) Med chir Transactions. Vol. 42. 1859. — Schmidt's J.-B.. Bd. 109. S. 21.

Ende des Frostes oder im Beginn des Hitzestadiums ihre Acme erreicht und dann langsam fällt. Anscheinend entgegengesetzte Resultate erhielten u. A. Schneller[1]) und in neuester Zeit auch A. Fränkel[2]), indem an den Fiebertagen weniger N im Harn zur Ausscheidung gelangte, als in der Apyrexie. Letzterer constatirte bei seinen Kranken, trotzdem sie während der fieberhaften und fieberfreien Zeit ein und dieselbe Nahrung zu sich nahmen und ohne Arznei blieben, eine Harnstoffausfuhr von 28,0 in den Tagen der Apyrexie, von 23,8 während des Fiebers. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten der Harnstoffausscheidung findet aber nach Fränkel in der verzögerten Aufnahme des Nhaltigen Nahrungsmaterials aus dem Darm in das Blut während der febrilen Periode seine naturgemässe Erklärung. Interessant ist das von Redenbacher und S. Ringer ermittelte Factum, dass die Darreichung von Chinin zwar die Temperaturerhöhung coupirte, nicht aber die Steigerung der Harnstoffexcretion, welche vielmehr an den Tagen, wo der Paroxysmus ohne Chininordination hätte kommen sollen, noch eine Zeit lang deutlich war, trotzdem die Körpertemperatur die normale blieb. Diese Thatsache ist seither von Senator[3]) bestätigt worden.

Was die Ausscheidung der übrigen Bestandtheile des Harns betrifft, so wird die der Harnsäure im Paroxysmus nicht nennenswerth verändert[4]) oder nur leicht gesteigert[5]). Die Excretionsmenge der Phosphorsäure wird durch den Anfall ebenfalls vermehrt; so fanden schon Hammond und v. Haxthausen[6]) die P_2O_5menge im Harn während der febrilen Zeit in grösserer Quantität und ergänzte Gee[7]) diese Beobachtung im Einzelnen dahin, dass bald nach dem Ansteigen der Temperatur eine Verminderung der P_2O_5ausfuhr eintritt, welche mit wieder abnehmender Temperatur einer Steigerung Platz macht, so dass am Ende der Defervescenz der Phosphorsäuregehalt des Urins den normalen um das 2- bis 3fache übersteigt. Rosenstein's[8]) Resultate der P_2O_5bestimmung in einem Falle von Intermittens quartana stimmen hiermit überein; der relative Werth der P_2O_5 zum N wächst hierbei gegen die Apyrexie hin sehr beträchtlich[9]) (von 1,2 bei 39,8° in 5 Stunden bis 21,6 bei 37,2°).

Besonders erwähnenswerth, weil vom gewöhnlichen Verhalten in fieberhaften Krankheiten abweichend, ist der Gang der Abscheidung der Chloride in der febrilen Periode der Intermittens. S. Ringer und ebenso J. Vogel[10]) fand dieselbe mit der Harnstoffausfuhr parallel gehend, ebenso neustens Fränkel in der Weise, dass die Grösse der Chlorausscheidung während der Anfallszeit die an den entsprechenden

[1]) Diss. inaug. Regismont. 1854. S. 30 ff.

[2]) Charité-Annalen. Bd. 2. S. 332. 1878.

[3]) Unters. über den fieberhaften Process. 1873. S. 134.

[4]) H Ranke, l. c. S. 28.

[5]) Warneke, Bibl. of Läger. Bd. 12. — Schmidt's Jahrb. Bd. 108. S. 150. — Hammond, Am. Journ. 1858. Ibid. Bd. 99. S. 6.

[6]) Diss. inaug. Halle 1860. — Virchow's Archiv. Bd. 21. S. 366. 1861.

[7]) St. Barthol. Hosp. Rep. Bd. 8. 1872. J.-B. 2. S. 210.

[8]) Virchow's Archiv. Bd. 43. S. 413. 1868.

[9]) Zülzer, Virchow's Archiv. Bd. 66. Sep.-Abdr. S. 35.

[10]) Neubauer und Vogel, Harnanalyse. Aufl. 5. S. 324.

fieberlosen Tagesperioden übertrifft, und zwar machte sich diese Steigerung speciell im ersten Zeitraum bemerklich, während in der zweiten Periode fast durchgehends das entgegengesetzte Verhalten beobachtet wurde[1]). Dagegen constatirten Howitz[2]) u. A. keine Vermehrung, Hammond und Uhle sogar eine Verminderung der Chlormenge im Urin während des Anfalls.

Von abnormen Bestandtheilen kommen im Urin von Intermittenskranken (von der zufälligen Beimischung von Gallenbestandtheilen abgesehen) Zucker und Eiweiss vor. Der erstere wurde von Burdel[3]) unter 332 Fällen 57 Mal, also in 17 pCt der Fälle nachgewiesen; ebenso fanden Lenzberg und Seegen[4]) Glycosurie nach Ablauf des Fieberparoxysmus; dieselbe wurde durch Chinin coupirt, kam aber nach Aussetzen des Mittels sofort wieder zum Vorschein. Häufiger ist das Erscheinen von Eiweiss im Harn im Gefolge der Intermittens[5]). Einzelne Kranke geben an, dass sie im Anfall ein deutliches Gefühl von Empfindlichkeit, von Schmerzen in der Nierengegend haben und entleeren am Ende des Anfalls einen eiweisshaltigen Urin[6]). Ich selbst habe unlängst einen hierher gehörigen, sehr prägnanten Fall beobachtet, wo ein blutiger, zahlreiche weisse Blutzellen und Cylinder enthaltender Urin nach dem Anfall entleert wurde, um nach wenigen Tagen einem eiweissfreien Harn Platz zu machen.

Der 17jährige Müller R. leidet an Interm. tertiana. Am 27. Juli fieberfrei: Harn Spuren von Eiweiss enthaltend; am 28. Juli Fieberparoxysmus: der Harn zeigt an diesem Tage im Sediment ausserordentlich zahlreiche kleinste Rundzellen und spärliche hyaline Cylinder; am andern Tage ist der Eiweiss- und Blutgehalt des Urins bedeutend, während die Rundzellen im Sediment fehlen und die Cylinder in nur geringer Menge sich finden. Der Kranke bekommt 1,5 Chinin, worauf der Anfall ausbleibt; das Eiweiss verschwindet am 30. Juli aus dem Urin (Blut noch spurenhaft); am 2. August ist der jetzt sehr reichliche (3600) Urin frei von allen abnormen Bestandtheilen und bleibt es bis zu der Entlassung des Kranken am 6. August. In seinen Anfällen hat er über Schmerzen im Leib und in der Nierengegend zu klagen gehabt.

In anderen Fällen entwickelt sich auf dem Boden der Malariakrankheit ein chronischer Morbus Brightii, in seltenen Fällen Amyloiddegeneration. Es sind dies Folgezustände länger dauernder Fieberanfälle oder der Malariacachexie überhaupt. Bei letzterer wird, wie es scheint, auch nicht selten die Glycosurie ständig, indem Burdel

---

[1]) vergl. auch Rosenstein, l. c. S. 413.

[2]) Hospit. Meddelelser. Bd. 1. — Schmidt's Jahrb. Bd. 95. S. 283.

[3]) Union méd. No. 105. 1872. J.-B. 2. S. 210.

[4]) Seegen, Diabetes mellitus. 1870. S. 75. S. 182. Fall 6.

[5]) Bei einem Kranken meiner Abtheilung fand sich das Eiweiss im Urin bereits 1/2 Stunde nach dem Schüttelfrost (Crämer's Diss. inaug. Erlangen 1880. S 24).

[6]) s. Griesinger, l. c. S. 37, wo auch die Literatur über den Gegenstand angegeben ist.

in 40 seiner Fälle von Malariacachexie nicht weniger als 32 Mal Zucker im Harn nachwies!

Während im Allgemeinen die Ausscheidung von Eiweiss im Anfall eine nichts weniger als regelmässige und diejenige von Blut sogar eine seltene Erscheinung ist, tritt die Hämaturie bei gewissen tropischen Malariaformen so in Vordergrund, dass sie im Verein mit der Abscheidung von Gallenbestandtheilen im Urin der ganzen Krankheit ihren characteristischen Stempel aufdrückt. Es ist dies die neuerdings von französischen Aerzten[1]) vielfach beschriebene Fièvre ictéro-hématurique. Der Harn solcher Kranken mit remittirendem, hämatobiliösem Fieber ist hell- bis dunkelroth gefärbt, das spec. Gewicht erhöht, die Reaction bald sauer, bald alkalisch. Als Ursache der Färbung ergiebt sich Gallenfarbstoff und Blutfarbstoff; dabei kann der Nachweis einer eigentlichen Albuminreaction, auch von hyalinen und granulirten Cylindern, positiv ausfallen, in andern Fällen negativ; ebenso können zuweilen die Gallenfarbstoffe chemisch nicht nachgewiesen und rothe Blutzellen im Sedimente ganz vermisst werden. In letzterem Falle[2]) hat man es offenbar mit Hämoglobinurie zu thun, und ist die Genese derselben zweifelsohne in der Trennung des Hämoglobins von den rothen Blutzellen durch die Gallensäuren oder den Infectionsstoff selbst zu suchen. In dem blutigen Harn anderer Kranken ist übrigens mit aller Sicherheit die Anwesenheit von rothen Blutzellen constatirt[3]), so dass sicher in einem Theil der Fälle nicht Hämoglobinurie, sondern ohne allen Zweifel eine Hämaturie vorliegt, für deren Vorkommen u. A. auch die bei der Section der an jener bösartigen Krankheit Verstorbenen gefundene Ecchymosirung der Nieren[4]) spricht. Von dem Urin der an der perniciösen icterischen Intermittens Leidenden unterscheidet sich der Harn der beschriebenen Kategorie von Kranken durch seinen Gehalt an Blutfarbstoff.

Grössere Schwierigkeiten macht seine Unterscheidung von dem Verhalten des Harns von Gelbfieberkranken. Die Beschaffenheit des Urins beim gelben Fieber ist je nach den verschiedenen Stadien dieser Krankheit sehr verschieden. Im ersten Stadium ist der Harn mehr oder weniger febril concentrirt, schwach oder stärker eiweisshaltig, das spec. Gewicht auffallend hoch; im zweiten Stadium tritt hierzu die icterische Färbung des Urins; seine Abscheidung wird immer sparsamer, ja versiegt ganz, im dritten Stadium endlich ist, wenn überhaupt noch Harn secernirt wird, öfters Blut dem spärlichen Urin beigemischt. Neben den Blutkörperchen finden sich im Sediment Cylinder, Epithelien und zuweilen auch Fettkörnchen[5]). Dem Eiweissgehalt umgekehrt entsprechend soll sich die Quantität der abgeschiedenen Chloride verhalten, so dass sie bei reichlichem Albumingehalt ganz fehlen können.

---

[1]) Die Literatur der letzten 15 Jahre weist fast alljährlich eine ganze Reihe von Beschreibungen dieser Krankheit auf.

[2]) z. B. Bérenger-Féraud u. Trouvette. Gaz. des hôpit. No. 143. 1872. J.-B. 2. S. 208. — Froncervines, Thèse. Paris 1873. J.-B. 1875. Bd. 2 S. 13. 14.

[3]) z. B. Pellarin, Arch. de méd. navale. 1876. Febr.-Juni. J.-B. Bd. 2. S. 13.

[4]) Ibidem und in anderen Arbeiten.

[5]) Memoria historico-cientifica etc. Barcelona 1872. J.-B. 1873. Bd. 2. S. 221. — Jones, J., New-York med. Record. 1873. Septbr. Ibid. 1874. Bd. 2. S. 32.

Ebenso ist der Harnstoff oft nur in Spuren nachweisbar (Peyre-Porcher[1]) u A.). Durch den Gehalt an Gallenfarbstoff, Blut und Eiweiss wird der Harn beim Gelbfieber dem bei der (Interm. ictéro-hämaturica) biliösen Remittens gelassenen ähnlich und doch ist es gerade lediglich die Beschaffenheit des Urins, welche bei der zuweilen schwierigen Differentialdiagnose zwischen beiden Krankheiten den Ausschlag nach der einen oder anderen Seite hin giebt. Als Unterscheidungsmerkmale können gelten: die im Ganzen seltene Beimengung von Blut und die ziemlich constante Anwesenheit von Eiweiss im Harn von Gelbfieberkranken, während in demjenigen der biliös-hämorrhagischen Remittens Blut oder Blutfarbstoff immer, Eiweiss nur selten angetroffen wird; Gallenbestandtheile endlich treten im Blut und Urin bei letzterer Krankheit entschieden früher auf, als beim Gelbfieber, wo der Icterus erst spät, jedenfalls erst nach mehreren Tagen sich entwickelt.

Von den weniger wichtigen Infectionskrankheiten sollen hier mit Bezug auf das Verhalten des Harns in denselben kurze Erwähnung finden: der Schweissfriesel und der Dengue. Während bei ersterem im ersten Stadium, d. h. in der Periode des Fiebers und Schweisses, die Urinsecretion vermindert ist, in seltenen Fällen wohl auch ganz stockt und gewöhnlich erst mit Ausbruch des Exanthems wieder in reichlichem Maasse sich einstellt, findet bei dem Dengue das Umgekehrte statt: in der ersten fieberhaften Periode der Krankheit ist der Harn auffallender Weise reichlich und blass, nicht eiweisshaltig, höchst selten ein Sediment absetzend, das in allen Stadien der Krankheit aus Phosphaten zu bestehen scheint.

Die Veränderungen des Harns im Verlaufe derjenigen Infectionskrankheiten, welche der Gruppe der Typhen angehören, sind im Grossen und Ganzen von dem diese Krankheiten begleitenden Fieber abhängig. Indessen ist die Secretion des Urins und seiner Bestandtheile in den einzelnen Typhusformen doch bis zu einem gewissen Grade so typisch, dass die dabei bestehenden Verhältnisse der Harnabscheidung eine eingehende Besprechung verlangen.

Im Typhus exanthematicus ist das Fieber bekanntlich sehr hoch und deswegen sein Einfluss auf den Gang der Ausscheidung des Harns und seiner Bestandtheile deutlich nachweisbar. Dementsprechend findet man im Anfang der Krankheit die Urinmenge spärlich, dunkel gefärbt, die Chloride gänzlich oder fast ganz aus dem Harn verschwunden, die Menge des Harnstoffs beträchtlich vermehrt; die letztere sinkt aber nach den Resultaten verschiedener Analysen (Anderson[2]), Rosenstein[3]) u. A.) bereits in der zweiten Woche zur Zeit höchster Temperaturen beträchtlich unter die Norm, um dann mit Eintritt der Krise und unmittelbar darauf wieder zu steigen. Indessen giebt es hiervon Ausnahmen; so fand z. B. Warfwinge[4]) ein Ansteigen der Harnstoffausscheidung erst nach dem Abfall der Temperatur, Koppe[5]) noch am

[1]) Charleston Journ. Bd. 13. S. 166. 1858. — Schmidt's Jahrb. Bd. 104. S. 19 und Bd. 109. S. 146.

[2]) Edinb. med. Journ. 1866 J.-B. 2. S. 242.

[3]) Virchow's Archiv. Bd. 43. S. 377. 1868.

[4]) Hygiea 1876. Maly, Jahresber. für Thierchemie. 1877. S. 247.

[5]) St Peterb. med. Zeitschr. Bd. 14. 1868. S. 83.

13. Tag bei einer Temperatur von 40° 61,8, am 14. bei 39,5° 54,7 Harnstoff. Derselbe Forscher erhielt bei seinen Ammoniakbestimmungen im Harn eines Kranken mit Typhus exanthem. beträchtliche Steigerungen des NH_3 während der febrilen Periode. Wie die Harnstoffausscheidung keinen streng typischen Gang einhält, so schwankt auch die Menge des ausgeschiedenen Wassers im einzelnen Falle, indem zuweilen mitten in der Fieberperiode plötzlich reichlicher blasser Urin abgeschieden wird[1]). Der relative Werth der P_2O_5 ausfuhr ist nach Zülzer[2]) auch im Typhus exanthematicus während des Fiebers erniedrigt, in der Reconvalescenz erreicht oder übersteigt er die normale Mittelzahl. Beim Eintritt der Krise treten Sedimente von Uraten und Phosphaten auf, wird die Harnmenge reichlich und stossen sich oft Epithelien aus den Harnkanälchen ab; auch setzen sich die Chlor- und Harnstoffmengen etc. allmählich wieder ins Gleichgewicht, nachdem zuweilen schon vor der vollkommenen Defervescenz der Gehalt des Harns an Chloriden wieder zugenommen hat. Mit der Wendung der Krankheit nimmt auch die Albuminurie ab, welche zur Zeit der Acme in stärkerem oder geringerem Grad vorhanden gewesen war. Diese Ausscheidung von Eiweiss, frühestens am 4. Tag erscheinend, findet sich in einer Epidemie häufiger, als in der anderen; im Allgemeinen aber kann angenommen werden, dass sie durchschnittlich in der Hälfte aller Fälle besteht[3]). Dabei werden Cylinder und Nierenepithelien im Sediment angetroffen, in einem Falle Griesinger's auch Blut. In der grossen von Warfwinge beobachteten Epidemie in Stockholm von 1874—1875 erwiesen sich die Fälle, wo Albuminurie fehlte, in der Regel leichter (Mortalität 3,5 pCt.), als die mit Albuminurie verlaufenden (Mortalität 23,5 pCt.).

Bei Weitem zahlreichere Untersuchungen als für den Harn von Kranken mit Typhus exanthematicus liegen für die Harnabscheidung im Typhus abdominalis vor, ja es ist nächst der Pneumonie vielleicht diejenige acute Krankheit, über deren Urinverhältnisse die meisten Analysen gemacht sind. Die Menge des Urins im Typhus abdominalis ist entsprechend den hohen Temperaturen verringert, nach Moos[4]) ist sie in der ersten Woche des T. halb so gross, als in der Norm, später in der zweiten und dritten Woche steigt sie etwas, erreicht aber das normale Mittelmaass nicht. Die Farbe des Harns ist dunkel, die Reaction fast ausnahmslos sauer, das specifische Gewicht hoch, am höchsten in den ersten Wochen der Krankheit.

---

[1]) s. Griesinger, l. c. S. 137.

[2]) l. c. S. 33.

[3]) Griesinger findet unter 16 Fällen 8 Mal, da Costa (Americ. Journ. 1866. J.-B. Bd. 2. S. 242.) unter 31 Fällen 21 Mal, Squarey (Med. chir. Transact. Bd. 50. S 329. Ibid. 1867. Bd. 2. S. 272.) unter 18 Fällen 12 Mal, Warfwinge (Hygiea. 1877. J.-B. Bd. 2. S. 51) u. a. unter 738 Fällen 509 Mal (in 69 pCt.) Albuminurie.

[4]) Henle-Pfeuffer's Zeitschr. N. F. Bd. 7.

Aus der langen Reihe der Harnstoffuntersuchungen, welche seit der Entdeckung der Titrirmethode durch Liebig von zahlreichen Forschern (zuerst von Alfred Vogel[1]) angestellt worden sind, geht mit aller Evidenz hervor, dass die Ausfuhrmenge des Harnstoffs in der fieberhaften Periode des Typhus erhöht ist. Am stärksten tritt diese Steigerung der Harnstoffausscheidung in der ersten Woche des Typhus hervor. Es wird hier im Allgemeinen mehr Harnstoff, als der Nahrung des Kranken entspricht und mehr, als von einem gut genährten gesunden Menschen ausgeschieden wird, mit dem Urin entleert. In der späteren Zeit, in der zweiten und dritten Woche, ist diese Harnstoffvermehrung weniger ausgesprochen und schlägt endlich mit dem Eintritt der Reconvalescenz in eine Verminderung der Ausfuhr um. Diese letztere tritt auch dann noch hervor, wenn in der Convalescenzperiode N haltige Nahrung in grösserer Menge vom Kranken genossen wird[2]). Wird die Temperatur während der Acme des Typhus durch Antifebrilia (Salicylsäure, Chinin, kalte Bäder) herabgesetzt, so tritt nach den neuesten Untersuchungen von Bauer und Künstle[3]) nicht, wie man erwarten sollte und Schröder[4]) in seinen Fällen früher auch wirklich fand, eine Verminderung, sondern eine leichte Steigerung der Harnstoffausfuhr auf.

Ueber die Ausscheidung der sonstigen N haltigen Harnbestandtheile finden sich zu wenig Angaben in der Literatur, als dass allgemein gültige Regeln in dieser Beziehung aufgestellt werden könnten. Speciell soll hervorgehoben werden, dass Lehmann und Griesinger[5]), ebenso wie K. B. Hoffmann[6]) eine Vermehrung der Kreatininausscheidung im Typhus fanden und dass Schottin[7]) den Beginn dieser gesteigerten Kreatininexcretion in die zweite Woche, das Maximum in die dritte und vierte Woche verlegte. Eine unverkennbare Erhöhung der Ammoniakausscheidung (bis gegen 3 Grm. im Tag) hat im Gegensatz zu früheren Befunden[8]) Hallervorden[9]) in seinen Fällen von Typhus abd. nachgewiesen und zwar fiel im Allgemeinen das Maximum derselben mit der Acme der Temperatur zusammen oder schleppte hinter der letzteren etwas nach. In einem Falle schied der Kranke beispielsweise aus:

auf der Fieberhöhe	(durchschnittlich 40,1° Temp.)	1,32	pro die,
im Stadium decrementi	„ 38,9° „	0,75	„ „
in der Reconvalescenz	(Normaltemperatur)	0,56	„ „

[1]) Ibid. N. F. Bd. 4. 1854. S. 366.

[2]) A. Vogel, Salzer und Reuling (Deutsche Klinik. 1855. No. 32. S. 361). S. Moos u. A.

[3]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 24. S. 53.

[4]) Ibid. Bd. 6. S. 395.

[5]) Griesinger, Infectionskr. S. 221.

[6]) Virchow's Arch. Bd. 48. S. 358. 1869.

[7]) Archiv der Heilk. Bd. 1. 1860. S. 417, 429.

[8]) Lehmann und Volk, Wien. med. Wochenschr. 1858. Bd. 26. S. 469.

[9]) Archiv für exper. Path. Bd. 12. S. 237.

In letzterem Stadium findet sich häufig eine abnorme Verminderung der NH_3 ausscheidung bis auf $^1/_3$ der normalen.

Die Harnsäure wird nach den wenigen Analysen, welche mit specieller Berücksichtigung ihrer Excretionsverhältnisse gemacht sind, während des Typhusverlaufs in Quantitäten abgesondert, welche in den normalen Grenzen liegen[1]), sowohl absolut (0,5 bis 0,7 im Tag), als relativ im Verhältniss zum Harnstoff (Verhältnisszahl in den Bartels'schen Fällen ca. 1 : 60). Mit dem Beginn der Reconvalescenz stellen sich zuweilen an Uraten reiche Sedimente ein.

Von den anorganischen Harnbestandtheilen scheint die P_2O_5 excretion proportional der Harnstoffabscheidung gesteigert zu sein (Brattler[2]). Die Schwefelsäureausfuhr dagegen ist nach Tomowitz[3]) und Parkes[4]) und ebenso nach Fürbringer[5]) gegen die Norm leicht vermindert. Vergleicht man aber die Menge der in der febrilen Periode gelieferten SO_3 nicht mit der Menge, die der Kranke in der Reconvalescenz bei kräftiger Diät abscheidet, sondern mit dem SO_3 quantum, das er bei Fieberdiät in der fieberlosen Zeit liefert, so stellt sich die Sache anders. Dann ist die SO_3 excretion im Fieber nicht nur nicht vermindert, sondern gesteigert (Fürbringer). Der Kranke Fürbringer's schied nämlich aus: in der fieberhaften Periode im Mittel 1,89, in der fieberfreien Zeit bei gleicher Diät 0,93, in der Reconvalescenz bei kräftiger Diät 2,21. Der relative Werth der SO_3 war während des Fiebers ungefähr gleich dem normalen relativen Mittelwerth, sank dagegen mit Beendigung des Fiebers auf die Hälfte herab (12,9 : 6,8). Zahlreiche Untersuchungen endlich beziehen sich auf die Excretionsverhältnisse der Chloride. Nach dem übereinstimmenden Urtheil der Forscher, welche sich mit dem Gegenstande beschäftigt haben, ist die Menge der ausgeschiedenen Chloride beim Typhus beträchtlich verringert (Fl. Heller, A. Vogel, S. Moos, Salzer und Reuling u. A.). Die Ursache hiervon ist theils in den Diarrhöen zu suchen, mit welchen reichliche Mengen Kochsalz den Körper verlassen, theils in der eigenthümlichen Fähigkeit des fiebernden Organismus, Chlornatrium zu retiniren. Mit dem Eintritt der Reconvalescenz nehmen die Chloride im Harn wieder zu, auch wenn die Fieberdiät weiter eingehalten wird.

Abnorme Harnbestandtheile finden sich, Albumen ausgenommen, sehr selten im Urin von Typhuskranken.

Zucker, auf dessen Vorkommen im Typhusharn Vogt besonders aufmerksam machte, ist von Andern und mir, namentlich auch seiner Zeit von Griesinger und Lehmann[6]) (in 90 Fällen) vergeblich gesucht worden; dagegen constatirten die

---

[1]) Bartels, Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd 1. S. 35.
[2]) Habilitationsschr. München 1858. — Schmidt's Jahrb Bd. 104. S. 13.
[3]) Wiener Zeitschrift Bd. 7. 1851. II. S 844.
[4]) Beneke, l c. S. 367.
[5]) Virchow's Archiv. Bd. 73. 1878. Sep.-Abdr. S. 10.
[6]) l c. S. 221.

Letzteren ein Paar Mal Gallenfarbstoff sogar in Fällen, wo kein Icterus bestand, welcher letztere bekanntlich zu den sehr seltenen Complicationen des Typhus gehört. Leucin und Tyrosin wurde von Frerichs und Städeler[1]) im Harn von Kranken, die an schwerem Typhus litten, entdeckt, ein Fund, welcher seither wenigstens von Lehmann und Griesinger in vollem Umfang bestätigt werden konnte, indem dieselben diese Stoffe in sehr schweren Fällen immer, wenn darauf untersucht wurde, aber auch in mittelschweren Fällen nachwiesen.

Hämoglobinurie[2]) zeigte sich in einzelnen seltenen Fällen von Typhus (J. Vogel, Naunyn, Immermann). Bei dem Kranken Immermann's war die Haut icterisch gefärbt, der Harn dagegen enthielt keinen Gallenfarbstoff, wohl aber Blutfarbstoff ohne rothe Blutkörperchen.

Das Vorkommen von Eiweiss im Harn von Typhuskranken ist eine sehr gewöhnliche Erscheinung[3]). Zwar kommt die Albuminurie beim Typhus abdominalis nicht so häufig vor, als beim T. exanthematicus, ist aber doch namentlich dann, wenn man die Fälle, wo Spuren von Eiweiss im Urin erscheinen, mitzählt, in einem grossen Procentsatz der Fälle vorhanden. Durchschnittlich mag es in 30 bis 40 pCt. der Fälle vorkommen; in den schweren Fällen ist die Albuminurie jedenfalls viel häufiger (in einer schweren Typhusepidemie meiner eigenen Beobachtung[4]) in $^3/_4$ aller Fälle), als in leichten Fällen, obgleich auch hier, selbst bei abortiven Formen, Eiweiss im Urin auftreten kann. Im Sediment des Harns finden sich dann auch mehr oder weniger reichliche Cylinder, Rundzellen, Epithelien, auch Blut. In letzteren Fällen liegt, wenn nicht eine hämorrhagische Diathese die Quelle der Hämaturie ist, gewöhnlich ein acuter Morbus Brightii vor, der übrigens gewöhnlich erst in der 4. und 5. Woche gegen die Reconvalescenz hin sich entwickelt und zu Urämie Veranlassung geben kann. Sonst erscheint das Eiweiss meistens schon früher, selten in der ersten, gewöhnlich erst in der zweiten Woche, und verschwindet schon nach wenigen Tagen oder erst in der Reconvalescenz. Die Behandlung des Typhus mit Bädern hat auf die Eiweissausscheidung nach meiner Erfahrung (l. c.) keinen Einfluss[5]). Entwickelt sich im Verlaufe des Typhus Pyelitis oder Cystitis, so treten die hierfür characteristischen Merkmale im Urin auf, speciell ein aus Eiterzellen bestehendes grüngelbes Sediment.

Durch den eigenartigen Fieberverlauf, zum kleineren Theil auch

---

[1]) Müller's Archiv. 1854. S. 382.

[2]) Literatur, s. o. allgem. Theil, Hämoglobinurie.

[3]) betr. der Literatur s. die bisher angeführten Arbeiten und Liebermeister, Infectionskrankheiten v. Ziemssen's Handb. Bd 1 S. 190. — ferner Friedreich, Verhandl der medic.-physiol Gesellsch zu Würzburg Bd. 5. S. 291. 1855. — de Céréneville (Biermer), Diss inaug. Zürich 1868. S. 34 u. A.

[4]) Deutsches Archiv. Bd. 8 S 583. 1871.

[5]) Nach Drasche (Wiener allg. med Zeitg No. 41. 1869. J.-B 2. S 209) verschwindet das Eiweiss rasch bei Anwendung kalter Bäder.

vielleicht durch die specifische Art der Infection bedingt sind die Veränderungen, welche der Harn bei dem T. recurrens zeigt. Im Grossen und Ganzen kann man dieselben als solche bezeichnen, welche bei jedem intensiven Fieber auftreten, complicirt mit den Symptomen einer durch die Infection hervorgerufenen Nephritis. Die speciellen Verhältnisse der Harnabscheidung in der Febris recurrens sind folgende: Die Menge des Urins ist im Anfall beträchtlich vermindert bis zu einer Tagesquantität von 400 und weniger, ja in den schwersten Fällen (speciell auch beim biliösen Typhoid) kann die Urinsecretion ganz stocken und Urämie sich einstellen.

Uebrigens kann auf der Höhe der Krankheit selbst im ersten Anfall nach Pribram und Robitschek[1]) die Diurese bedeutend sein und ebenso kann beim biliösen Typhoid nach Griesinger zwischen hinein plötzlich reichlicher, wässriger Urin entleert werden. Interessant ist eine Beobachtung, welche Semon[2]) an einem recurrenskranken Diabetiker machte: mit Beginn jedes Anfalls verschwand der Zucker aus dem Harn, und damit sanken Menge und spec. Gewicht des Urins, während in der Apyrexie sofort das frühere Verhalten des Urins sich wieder herstellte[3]).

Mit dem Abfall der Temperatur hebt sich wieder die Harnmenge, um im zweiten Anfall wieder zu sinken. Indessen ist zu bemerken, dass die Aenderung der Grösse der Harnausscheidung der jeweiligen Temperaturperiode nachschleppt, so dass im Anfang der Remission die Harnquantität vermindert und erst in der letzten Hälfte vermehrt ist und umgekehrt im Beginn oder während des ganzen zweiten Anfalls die gesteigerte Harnsecretion anhält. In der Reconvalescenz dagegen besteht constant eine Vermehrung der Harnabscheidung, ja förmliche (epikritische) Polyurie[4]) (bis 6000 Ccm. im Tag), Die Reaction des Urins ist fast immer sauer, das specifische Gewicht entsprechend der grösseren oder geringeren Harnmenge niedrig oder hoch, am höchsten im ersten Anfall. Die Farbe ist in den Anfällen dunkelroth, zuweilen blutig, in der Intermissionszeit bisweilen rothorange, in der Reconvalescenz hellgelb. In der Regel ist der Harn im Anfall trübe, sedimentirend; im Sediment finden sich Urate, krystallinische Harnsäure und Tripelphosphate[5]), auch wohl oxalsaurer Kalk, mehr oder weniger zahlreiche Rundzellen und fast constant Cylinder, über deren Vorkommen noch weiter unten Näheres mitgetheilt werden wird. Spirillen konnten bis jetzt im Sediment trotz wiederholter Untersuchung nicht aufgefunden werden (Birch-Hirschfeld).[6])

[1]) Prager Vierteljahrsschr. 1869. Bd. 104. S. 177.

[2]) Diss. inaugur. Berlin 1873.

[3]) vgl. dagegen Popoff's Fall (Berl. klin. Wochenschr. 1872. S 334), wo kein wesentlicher Einfluss der Recurrens auf den Diabetes zu constatiren war.

[4]) Wyss und Bock, Studien über Febris recurrens. Berlin 1869 S 147. — Obermeier, Virchow's Archiv. Bd. 47. S. 161, 174. 1869.

[5]) Wyss und Bock, l. c. S. 149.

[6]) Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 15. S. 53.

Der Harnstoffgehalt zeigt entsprechend den verschiedenen Stadien der Krankheit ziemlich charakteristische Schwankungen[1]. Allgemein anerkannt ist die Steigerung desselben im ersten Anfall (bis 45 Grm. im Tag und darüber), weniger constant ist das Verhalten der Harnstoffexcretion in den späteren Perioden der Krankheit. Im Allgemeinen sinken die Harnstoffquanta in der Zeit der Intermission, darauf steigt wieder die Harnstoffmenge im zweiten Anfall, um in der Reconvalescenz wieder zurückzugehen.

Dieser Gang der Harnstoffexcretion zeigt sich sehr deutlich bei einzelnen der von Wyss und Bock beobachteten Patienten, z. B. schied einer derselben aus[2]:

in der Zeit des ersten Anfalls	auf	1 Kilo	Körpergewicht	täglich	0,7737 Grm.	Harnstoff,
„ „ „ der Intermission	„	1 „	„	„	0,6631 „	„
„ „ „ des zweiten Anfalls	„	1 „	„	„	0,8552 „	„
„ „ „ der Intermission	„	1 „	„	„	0,6169 „	„

Von diesem sozusagen regulären Verhalten der Harnstoffausscheidung giebt es aber verschiedene Ausnahmen. In erster Linie sind die Zeiten des Paroxysmus und der Apyrexie, was die Harnstoffexcretion betrifft, nicht scharf von einander getrennt, vielmehr zeigt sich, wie ziemlich allgemein gefunden wurde, sehr gewöhnlich ein epikritisches Nachschleppen der gesteigerten Harnstoffausfuhr in die Zeit der Intermissionen hinein. Im zweiten Anfall ist die Steigerung bald sehr deutlich, bald wenig, bald gar nicht ausgesprochen; in der Regel aber scheint sie die absolute Menge des im ersten Anfall ausgeschiedenen Harnstoffs nicht mehr zu erreichen.

Die Harnsäureausscheidung ist, soweit Untersuchungen vorliegen, während der Anfälle stark reducirt[3], nach Wyss und Bock auf ca. $1/3$ der normalen Menge, nach dem Relaps steigt sie, bleibt übrigens noch immer unter dem normalen Mittelmaass. Nach andern Angaben[4] ist der Harnsäuregehalt des Urins im Anfalle vermehrt. Von den N haltigen Excretionsstoffen sei noch das Ammoniak erwähnt, dessen Ausscheidungsverhältnisse von Hallervorden[5] näher erforscht wurden. Es zeigte sich in den betreffenden Fällen, dass auch das NH_3 im Anfall in vermehrter, in der Intermission in verringerter Menge ausgeschieden wird, dass aber auch hier die obengenannten Nachschleppungen vorkommen, in der Weise, dass die erhöhte Ausscheidung noch in die Intermissionen mehrere Tage hinein sich fortsetzt, und umgekehrt oft mehrere Tage Fieber nöthig sind, um die NH_3mengen über die Norm zu steigern.

---

[1]) s. ausser den angeführten Arbeiten: Riesenfeld, Virchow's Archiv. Bd. 47. S. 130. 1869. — Huppert, Archiv der Heilk. 1869. Bd. 10. S. 503. — v. Pastau, Virchow's Archiv. Bd. 46. S. 282. 1869. — Pribram und Robitschek, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 104. 1869. S. 187. — Tidy, Lancet June 1870.

[2]) l. c. S. 158.

[3]) Wyss und Bock, l. c. S. 168.

[4]) Muirhead, C. Edinb. med Journal. July 1. 1870. J.-B. 2. S. 253.

[5]) l. c. S. 257.

Die Abscheidung der Chloride ist nach dem einstimmigen Urtheil im Anfall sehr beträchtlich herabgesetzt. In den ersten Tagen desselben ist die Chlormenge nach Wyss und Bock noch normal, vom 3. Tage ab dagegen fanden sie eine Abnahme, welche rasch so bedeutend werden kann, dass zuweilen der letzte Rest von Chlor aus dem Harn verschwindet. Diese Verminderung der Chlorexcretion dauert in der Intermission noch einige Tage fort, um dann einem mässigen Ansteigen Platz zu machen, mit Beginn des II. Anfalls, oder vielmehr gewöhnlich erst an dem 2—4. Tage des Relapses, tritt wieder das Sinken des Chlorgehalts zu Tage, in der Reconvalescenz (ebenfalls nachschleppend) die Erhebung der Chlorcurve. Der Grad der Verminderung der Chloride in den Recurrensanfällen ist, wie Wyss und Bock erwiesen, nicht direct von der Höhe der Temperatur, auch nicht von Schweiss und Diarrhöe oder von der Nahrung abhängig. Die Sulfate und Phosphate scheinen meist in verringerter Menge ausgeschieden zu werden; die Excretion der letzteren hielt übrigens in Riesenfeld's[1]) Fällen mit derjenigen des Harnstoffs ungefähr gleichen Schritt. Nach Hallervorden's Curven gilt dies auch von der Schwefelsäure und war in seinen Fällen eine Steigerung der Excretion in den Fieberanfällen nicht zu verkennen.

Von abnormen Bestandtheilen werden im Harn von Recurrenskranken nur Eiweiss und in gewissen Fällen Gallenbestandtheile gefunden. Die Häufigkeit der Albuminurie verhält sich in den verschiedenen Epidemieen sehr verschieden. So fand sich in der Prager Epidemie von 1868[2]) Albuminurie in nicht einmal $\frac{1}{3}$ der Fälle, während in der Breslauer und Berliner Epidemie desselben Jahres[3]) fast alle Kranken Eiweiss im Harn zeigten. Soviel ist jedenfalls nach den darüber vorliegenden Berichten sicher, dass das Auftreten von Albuminurie eine sehr häufige Erscheinung im Bilde der Febris recurrens ist. Sie zeigt sich schon kurz nach Beginn der Krankheit und ist auf den ersten oder auf den ersten und zweiten Anfall beschränkt; in der Remissionszeit bleibt sie selten noch einige Zeit weiter bestehen. Mit der Chlorverminderung steht die Albuminurie in keinem Connex, indem bei ganz chlorfreiem Urin nach Albumen vergeblich gesucht wurde; dagegen fällt ihr Auftreten mit dem von Cylindern im Harn zusammen. Freilich kommen zuweilen auch Fälle vor, wo beim Vorhandensein von Cylindern im Harn die Eiweissreaction fehlt, doch ist dies immerhin sehr selten. Im ersten Anfall werden gewöhnlich hyaline, seltener epitheliale Cylinder angetroffen, im zweiten Anfall sind es mehr metamorphosirte Cylinder, welche übrigens in der Reconvalescenz rasch verschwinden, vorausgesetzt, dass es sich nicht um eine restirende Nephritis handelt. Die so constant post mortem in den

---

[1]) l. c. S. 148.

[2]) Pribram u. Robitschek, l. c. Bd. 103. S 165. Bd. 104. S. 209.

[3]) Wyss u. Bock, v. Pastau, Riesenfeld, l c.

Nieren gefundenen Entzündungserscheinungen[1]) machen es sicher, dass auch die Albuminurieen, die bei den mit Genesung endigenden Fällen von Recurrens beobachtet werden, renaler, infectiöser Natur sind und ein charakteristisches und specifisches Symptom der Krankheit darstellen. Gallenfarbstoff und Gallensäuren[2]) wurden wiederholt im Harn nachgewiesen, wenn Icterus, eine bekanntlich nicht seltene Complication der Recurrens, zugegen war. Bei der schwersten Form der biliösen Recurrens, dem „biliösen Typhoid“ enthielt der Harn nach Griesinger[3]) in relativ wenig Fällen Eiweiss und Blut, trotz der bedeutenden acuten Erkrankung der Nieren, die Menge des Urins ist dabei wechselnd (s. o.), häufig sind urämische Erscheinungen im Bilde des biliösen Typhoids vorherrschend.

Ganz besonders intensiv ist in der Regel die Einwirkung des Infectionsprocesses auf die Nieren und damit indirect auf die Verhältnisse der Harnabscheidung bei den „acuten Exanthemen,“ als deren Paradigmen in dieser Beziehung Scharlach und Pocken gelten können.

Weniger bekannt ist zunächst der Einfluss, welchen die Infection auf das Verhalten des Harns beim Erysipelas, bei den Masern und Rötheln ausübt.

Im Erysipelas zeigt der Urin im Allgemeinen ausgesprochene Erscheinungen des fieberhaften Harns: der Urin ist sparsam, reich an Harnstoff, relativ arm an P_2O_5 (Zülzer[4]); unmittelbar mit dem Sinken der Temperatur tritt eine Steigerung des relativen Werths der P_2O_5 ein. Nicht selten ist Albuminurie mit Erysipelas verbunden — da Costa[5]) u. A. behaupten sogar, dass bei jedem ausgeprägten, besonders nicht traumatischen Erysipel, Eiweiss regelmässig im Harn sich finde. Diese Annahme ist entschieden nicht richtig: unter 16 von mir selbst klinisch behandelten Fällen von Erysipelas faciei, von denen genaue Harnuntersuchungen vorliegen, zeigten nur 4 vorübergehende Albuminurie. Bei den übrigen 12 Fällen war der Urin stets eiweissfrei, obgleich 6 davon mit Temperaturen von 39° und darüber (bis 41,0) verliefen. Damit soll nicht geleugnet werden, dass Nephritis sich in Folge von Erysipelas entwickeln kann; da Costa fand in solchen Fällen rothe und weisse Blutzellen und auch vereinzelte Blutcylinder im Urin. Entwickelt sich im Verlaufe des Erysipels Icterus, so treten Gallenbestandtheile im Urin auf[6]). Neuerdings hat Brieger[7]) einen auffallend hohen Phenolgehalt im Harn von Erysipelaskranken gefunden.

Der Urin der Masernkranken zeigt ebenfalls die Charactere des Harns in fieberhaften Krankheiten[8]): spärliche Menge, hohen Harnstoffgehalt, starke Reduction oder gänzlichen Mangel an Chloriden, Erniedrigung des relativen Werths der

[1]) Ponfick, Virchow's Archiv. Bd. 60. S 153. 1874.
[2]) Pribram u. Robitschek. Bd. 104. S 210. — Wyss u. Bock etc.
[3]) l. c. S. 291.
[4]) s Curve in v. Ziemssen's Handb. II. Bd 2. S. 717.
[5]) Americ. Journ Vol. 74. 1877 S. 327.
[6]) cf Mettenheimer, Deutsch. Archiv. Bd. 3. S. 203. 1868.
[7]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd 3. S. 3. Tab. 47.
[8]) Brattler, l. c.

Phosphorsäure. Wie beim Scharlach, so beobachtet man auch, indessen ungleich seltener, bei den Masern die Entwicklung acuter Nephritis[1]) Neben der Albuminurie fand man in solchen Fällen Cylinder, in einem Falle Malmsten's[2]) stellten sich dieselben in dem eiweisshaltigen, blutigen Urin bereits 3—4 Tage vor der Eruption ein. In einem andern von Malmsten beobachteten Falle traten Nierenblutungen 2 Tage nach der Eruption auf, ebenso im Desquamationsstadium bei einem von Thomas[3]) behandelten Masernkranken. Nach Petters[4]) soll bei Morbillen Aceton im Harn enthalten sein.

Noch weniger gekannt ist das Verhalten des Urins bei den Rötheln. Bei der kurzen Dauer und dem gewöhnlich vollständigen Fehlen des Fiebers ist auch von vornherein kaum eine Aenderung der Harnabscheidung zu erwarten. In vereinzelten Fällen scheint eine im Verlaufe der Rubeolen auftretende Albuminurie (Emminghaus[5]) oder acute Nephritis auf die infectiöse Natur der Röthelnkrankheit bezogen werden zu dürfen.

Je nach der Höhe des Fiebers zeigt auch im Verlaufe der Variola der Harn die Merkmale der febrilen Urinsecretion: Spärlichkeit, ja vollständige Cessirung[6]) im Eruptionsstadium der hämorrhagischen Pocken, beträchtliche Verminderung der Chloride, Erhöhung des Harnstoffgehalts[7]), Erniedrigung des relativen Werths der Phosphorsäure. Gegen Erwarten niedrig fand Brieger den Phenolgehalt des Harns bei Variola hämorrhagica. Besonders wichtig ist das Vorkommen von Albuminurie im Verlaufe der Pocken. Nach dem vorliegenden Material kann kein Zweifel sein, dass in gewissen Epidemieen und bei schwerem Charakter der Variola sehr gewöhnlich Eiweiss im Harn der Kranken auftritt. So fand Scheby-Buch[8]) unter 720 Fällen, bei welchen der Harn auf die Anwesenheit von Eiweiss geprüft wurde, 123, also ca. $^1/_6$ derselben mit Albuminurie verlaufend; und zwar fand sich bei den schweren Fällen relativ sehr häufig, nämlich in ca. 75 pCt. Eiweiss im Urin, bei den confluenten Variolen in ca. $^1/_3$—$^1/_2$ der Fälle und endlich bei fast sämmtlichen mit hämorrhagischen Pocken behafteten Kranken. Wie die Häufigkeit so hängt

---

1) Literatur s Thomas in v. Ziemssen's Handb. Bd. 2. S. 107.

2) Svenska Läkare. Sällskapets Förhandlingar 1869. J.-B. 2. S. 246.

3) l. c. S. 108.

4) Prager Vierteljahrsschr. Bd. 55. S 94. 1857.

5) Jahrb. der Kinderheilk. 4. Bd S. 47. 1871.

6) Mallebay d'Echérac, Thèse. Paris 1866. J.-B. 2. S. 249.

7) Moos (l. c.) fand bei einem stark fiebernden Pockenkranken 33 Grm. Harnstoff, bei einem Kranken, der im Stadium der Floritition kein Fieber hatte, bei derselben Diät 22 Harnstoff im Tagesquantum des Harns. In einem Fall von Zülzer (l. c. Sep.-Abdr. S. 32) schied der Patient während der Suppuration in der Periode des hohen Fiebers 33 Grm., bei normaler Temperatur 11,06 N aus; dabei stellte sich an diesem Tage der relative Werth der P_2O_5 auf 19, in der erstgenannten Periode auf 9—10.

8) Archiv für Dermatol. 1872. Bd. 4. S. 515.

auch der Grad der Eiweissausscheidung mit der Schwere der Erkrankung, das Vorkommen von Albuminurie im Uebrigen mit dem jeweiligen Character der Epidemie zusammen. So beobachtete beispielsweise Lyons[1]) im Gegensatz zu dem bisher Angeführten unter 50 sorgsam untersuchten Fällen nur einen einzigen mit Albuminurie! Dieselbe kann in allen Stadien der Variola auftreten: in der Initialperiode, im Stadium der Eruption (nach Scheby-Buch am häufigsten) und Suppuration, sowie in demjenigen der Abheilung (Cartaz[2]), Gemmel[3]) u. A.). Ist die Albuminurie nicht vorübergehend, sondern dauert sie an, so finden sich im Sediment des Harns neben hyalinen körnige Cylinder, ferner Epithelien und meistens auch Blut. Letzteres ist besonders der Fall bei der hämorrhagischen Form der Variola. Die Complication der Pocken mit Albuminurie sowohl, als die Hämaturie erklärt sich ohne Weiteres aus den anatomischen Befunden bei Variolaobductionen: der acuten Nephritis und den relativ sehr häufigen Blutungen (resp. der Diphtherie) in den Nierenbecken.

Noch eingreifender und specifischer ist die Affection der Nieren unter der Wirkung des Scharlachs. Wenn auch die statistischen Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Eiweiss im Harn von Scarlatinakranken je nach dem Character der einzelnen Epidemieen verschieden[4]) lauten, so ergiebt sich doch aus ihnen ebenso wie aus der täglichen Erfahrung in der Praxis unzweifelhaft soviel, dass die Albuminurie bei keiner Infectionskrankheit häufiger und vor Allem bei keiner intensiver auftritt, als gerade beim Scharlach. Man hat hierbei 2 zeitlich und zum Theil genetisch wesentlich verschieden auftretende Formen von Albuminurie festzuhalten: die eine in der ersten Woche zu Tage tretend, ein Frühsymptom der Scarlatina, die andere, welche gegen die Zeit der Reconvalescenz hin oder in einem weit vorgerückten Stadium der Krankheit, selbst noch in der sechsten Woche derselben erscheint.

Die erste dieser beiden Arten von Albuminurie ist gewöhnlich nichts Anderes, als wie bei anderen Krankheiten, das Product des hohen Fiebers auf der Acme des Scharlachs: seltener offenbar ist der Beginn einer Nierenaffection, eine leichte Nephritis, Ursache des frühzeitigen Erscheinens von Eiweiss im Harn. Denn man findet in dieser Periode (1.—2. Woche) neben Fällen mit Albuminurie doch viel häufiger solche, in welchen der Urin ganz eiweisslos und auch frei von Cylindern ist, welche letzteren (epitheliale und hyaline) verhältnissmässig nicht selten im Sedimente von Eiweiss-

[1]) Dublin Journal 1872. May. J.-B. 2. S. 269.

[2]) Lyon méd. 1871. J.-B. 2. S. 260.

[3]) Glasgow med. Journ. October 1874. J.-B. 2. S. 81.

[4]) Während in einzelnen Scharlachepidemien, wie es scheint, ziemlich alle Fälle mit Albuminurie verlaufen, berichtet z. B. Wünstedt (Bidrag etc. Diss. inaug. Kopenhagen 1868. J.-B. 2. S. 255.), dass von 453 Scharlachkranken nur 73 d. h. 16 pCt. Eiweiss im Harn zeigten.

freien Scharlachharnen angetroffen werden können. Mögen nun bloss Cylinder oder Cylinder und Albuminurie in dieser frühen Periode der Scarlatina vorhanden sein, meist verschwinden[1]) beide im Verlaufe der 2. Woche ganz aus dem Urin zum Beweis für die andersartige Natur dieser Albuminurie gegenüber derjenigen, welche in der Zeit nach vollständigem Ablauf der exanthematischen Krankheitsperiode als Spätalbuminurie sich einstellt. Mit dieser ist die Entleerung eines sparsamen, trüben, an Cylinder- und Blutkörperchen reichen Urins verbunden; kurz, es tritt das Harnbild der Glomerulonephritis oder Nephritis acuta auf, welches oben ausführlich beschrieben wurde. Je frühzeitiger die Nierenaffection zur Geltung kommt, um so reichlicher ist gewöhnlich der Albumingehalt des betreffenden Urins (Thomas[2]). Je geringer ferner der Eiweissgehalt ist, um so spärlicher sind dann auch gewöhnlich die Cylinder im Sediment; doch kommen in dieser Beziehung nach beiden Richtungen hin Ausnahmen vor, ja es kann sogar bei Anwesenheit reichlicher Cylinder im Harn jede Spur von Albumen fehlen, namentlich ist dies der Fall, wenn die Nephritis scarlatinosa günstig abläuft und nur noch die letzten Spuren derselben vorhanden sind.

In einzelnen Fällen kommt es im Verlaufe der Scarlatina zu stärkerer Hämaturie, als einer gewöhnlichen Nephritis entspricht. Die Ursache derselben ist theils in dem hämorrhagischen Character solcher Scharlachfälle, theils in diphtheritischen Processen in den Harnwegen, speciell in den Nierenbecken[3]) zu suchen. In einem Falle Heubner's[4]) trat eine 18 Stunden andauernde Hämoglobinurie auf mit den für dieselbe characteristischen Zeichen (s. o.).

Was die sonstigen Veränderungen des Harns von Scharlachkranken betrifft, so sind dieselben wesentlich durch das die Scarlatina begleitende Fieber bedingt. Es findet sich dementsprechend in der febrilen Periode: Verminderung der Urinmenge, Vermehrung des Harnstoffs und Abnahme der Chloride[5]). Die Harnsäureausscheidung soll nach Fenini[6]) in den lethalen Fällen ausnahmslos, in den günstig verlaufenden fast regelmässig vermindert sein oder ganz fehlen, ebenso die Phosphate. Wie beim Erysipelas faciei traf Brieger[7]) auch bei der Scarlatina den Phenolgehalt des Harns abnorm erhöht an.

Dem Verhalten des Harns bei Scharlachkranken entsprechen in

---

[1]) cf. die ausführliche auf zahlreiche eigene Beobachtungen gestützte Darstellung der Harnbeschaffenheit im Scharlach von Thomas (v. Ziemssen's Handb. Bd. 2. S. 262 etc.) und Becker-Laurich, Monatsschr. für Geburtskunde. S. 218. 1866.

[2]) l. c. S. 264.

[3]) Hugnenin, Path Beiträge Zürich 1868. J.-B. 2. S. 251.

[4]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 23. S 282. 1879.

[5]) s. u. A. Sidney Ringer, l. c. (Med. Chir. Transact. Vol. 45. S. 111. 1862.)

[6]) Sulla nefrite scarlatinosa etc. 1872. J.-B. 2. S. 255.

[7]) l. c. Tab 46.

den meisten Punkten die Verhältnisse der Urinabscheidung im Verlaufe der Diphtherie. Nur ist hier die Albuminurie und die Entwicklung der specifischen Nephritis ein viel früher eintretendes Ereigniss: sie kann schon ganz im Anfang der Krankheit sich zeigen. Im Allgemeinen complicirt das Auftreten beträchtlicher Eiweissmengen und reichlicher Mengen die schweren Diphtheriefälle. Doch scheint die Häufigkeit der Albuminurie in den verschiedenen Epidemieen stark zu schwanken; jedenfalls wird durchschnittlich in der grösseren Hälfte der Fälle von Diphtherie Eiweiss im Harn angetroffen. In einzelnen anscheinend leichten Diphtheriefällen (von denen einer übrigens lethal verlief), hat C. Küster[1]) die Entleerung eines eigenthümlich schwarzen Urins beobachtet. Salkowski wies in so gefärbtem Harn Hämatin nach und sind solche Fälle wohl als Beispiele von Hämoglobinurie zu deuten, ähnlich denjenigen bei Typhus und Scharlach (s. o.)

Zuweilen wird auch im Verlaufe der Dysenterie Albuminurie beobachtet. Dieselbe ist übrigens, wie ich glaube, nicht als Zeichen einer (infectiösen) Nephritis[2]) anzusehen, sondern als Folge der bei den schweren Formen von Ruhr sich geltend machenden Herzschwäche und Venenstauung in den Nieren. Dass der Harn dabei dunkel und spärlich ist, versteht sich von selbst.

Ueber das Verhalten des Harns bei der Cholera s. S. 321 u. 502.

Die Syphilis führt nur indirect dadurch zur Albuminurie, als unter ihrer Einwirkung sich chronische Nephritis bezw. Amyloiddegeneration der Nieren entwickelt.

Endlich sei anhangsweise noch der Harnveränderungen Erwähnung gethan, welche im Verlaufe einzelner Zoonosen beobachtet werden. Im Harn von Rotzkranken wurde in einzelnen Fällen Eiweiss[3]) gefunden, übrigens, wie ich nach den Krankengeschichten vermuthe, nur in Folge des Collapses ante mortem. Ninaus will in seinem Falle auch Leucin und Tyrosin im Urin nachgewiesen haben. In einem Falle von Anthrax internus beobachtete ich am 4. Tage Hämaturie[4]), welche über eine Woche dauerte und später einer leichten, erst spät in der Reconvalescenz sich ganz verlierenden Albuminurie Platz machte. Bei Lyssa endlich ist (wohl hauptsächlich in Folge der mangelhaften Flüssigkeitszufuhr und der Salivation) die Urinmenge spärlich gefunden worden; selten wurde Eiweiss[5]) oder Blut[6]), mehrfach Zucker[7]) sogar in bedeutender Menge constatirt, eine Thatsache, welche wegen der anatomischen und symptomatisch-functionellen Beziehung der Lyssa zum Centralnervensystem, speciell zur Med. oblongata, von grosser Bedeutung ist. Ausserdem fand Robin[8]) in einem Falle Fett im Urin und die Harnsäure und

---

[1]) Deutsche Zeitschr. für pract. Med. 1877. No. 33.

[2]) G. Zimmermann, Deutsche Klinik 1860. No. 42—45.

[3]) Brattler, l. c. — Dickinson, Lancet. S. 397. März 1869. — Ninaus, Wien. med. Presse 1871. No. 29.

[4]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 12. S. 524. 1854.

[5]) Millard, Charteries. The Lancet 1877. S. 123. — Steele, ibid. Septbr.

[6]) Sansom, Brit. med. Journal 1877. März. J.-B. 1. S. 535.

[7]) Crequy, Gaz. des hôp. No. 27. 1869. J.-B. 1. S. 494. — Fr. Müller, Bayer. Intelligenzbl. 1870. No. 50. — Sansom, s. o.

[8]) Gaz. des hôpit. 1878. No. 76. J.-B. 1. S. 535.

Phosphorsäure im Verhältniss zum Harnstoff (dessen Menge vermindert war) vermehrt, unter dem Mikroskop Vibrionen, Stäbchen und runde, unbewegliche, zu Haufen vereinigte, glänzende Körperchen. Ueber die Häufigkeit oder Constanz des Vorkommens letzterer Gebilde bei der Rabies des Menschen ist vorderhand eben so wenig auszusagen, als über das Auftreten anderer Harnveränderungen in jener Krankheit, da in weitaus der Mehrzahl der Fälle Urinuntersuchungen ganz verabsäumt oder wenigstens in ungenügender Weise vorgenommen wurden.

Das letztere gilt auch für Harnverhältnisse in der Trichinenkrankheit, deren kurze Anführung hier noch Platz finden möge. In Knoll's[1]) Fall steigerte sich die Harnsecretion in der 6. bis 7. Woche, der Zeit der intensivsten Allgemeinerscheinungen, zu beträchtlicher Höhe: die Abscheidung der einzelnen Harnbestandtheile dagegen war nicht wesentlich verändert; nur während der stärkeren Diurese waren die Excretionsmengen des Harnstoffs und Kreatinins etwas grösser als normal. Ich selbst fand, wie Friedreich[2]), die Harnmenge stets spärlich, und setzte der Urin reichliches Uratsediment ab; in keinem dieser Fälle war Eiweiss im Harn nachweisbar; nur in einem Fall meiner eigenen Beobachtung bestand während der fieberhaften Periode der Krankheit leichte Albuminurie, die mit dem Abfall des Fiebers wieder verschwand. Endlich sei noch der Fund Simon's und Wibel's[3]) erwähnt, welche im Harn von Trichinösen Fleischmilchsäure constatirten.

---

[1]) Prager Vierteljahrsschr. 1866. Bd 3. S. 144.

[2]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 9. S. 457. 1872.

[3]) s. o. S. 347.

Alphabetisches Sachregister.

A.

Ablesepapier 287.
Abmessen von Flüssigkeiten 283.
Absonderung des Harns 305.
Abnorme Bestandtheile, Uebersicht derselben 204.
Abnorme Farbstoffe 252.
Acetessigäther 260.
Aceton 259. 396.
Acidität. Bestimmung 20.
— Menge derselben 22
Aetherschwefelsäuren, Bildung 141.
Aetherschwefelsäuren der Dioxybenzole 144.
Aethyldiacetsäure 260. 397.
Albuminsubstanzen 204. 349.
Albuminurie 348.
— bei Amyloid der Nieren 366.
— bei Anämie 523.
— bei Bleikolik 359.
— bei Cantharidenvergiftung 363.
— bei Cholera 359.
— bei Chorea 512.
— bei Eclampsie 359.
— bei Fieber 359. 467.
— bei Gesunden 369.
— bei Hautkrankheiten 520.
— bei Intoxicationen 362.
— bei Nephritis 364.
— bei Nervenkrankheiten 362.
— bei Scharlach verschiedener Arten 553.
— bei Stauungszuständen 357.
Alkalescenz des Harns durch Micrococcen bedingt 437.
Alkalien, pathologische Ausscheidung derselben 340.
— Ausscheidung derselben im Fieber 464
Alkaloide, Verhalten 269.
— Nachweis 279.
Alkapton 259.
Alkohol 268.
Allantoin 255.
Alloxan 91.
Amide, Verhalten im Organismus 269.
Amidosäuren, Verhalten im Org. 269.
Ammoniak, Uebergang in Harnstoff 66.
— harnsaures als Sediment 439.
Ammoniakalische Gährung 3. 19.
Ammoniakmagnesia, phosphorsaure als Sediment 439.
Ammonium 195.
— Abstammung 198.
— Ausscheidung 199.
— Bestimmung nach Schlösing 196.
— — nach Schmiedeberg 197.
— pathologische Ausscheidung desselben 337.
Anämie 522.
Anthrax 555.
Aromatische Säuren, Verbindung mit Glycocoll 271.
Aromatische Verbindungen, Oxydation derselben 270.
— Verhalten im Organismus 270.
Arsen, Nachweis 276.
Arthritis 532.
Asche, Bestimmung 167.
Asparaginsäure, Ueberg. in Harnstoff 66.
Aspirator 59.
Atherom der Arterien 477.
Aufbewahrung des Harns 4.

B.

Bacterien, Beziehung zur Harngährung 4. 452.
Baumstark's Körper $C_3H_8N_2O_8$ 261.
Benzoësäure 128.
— Entstehung 130.
Bestandtheile des Harns, normale 24.
— — anorganische 164.
— — abnorme 204.
— — zufällige 267.
Bilirubin 243.

Biliverdin 243.
Biuret 32.
Blasenkatarrh 507.
Blasenkrebs 508.
Blasensteine, Untersuchung 280.
Bleikolik 321. 359.
Blutdruck, Einfluss desselben auf Harnabscheidung 468.
Blutfarbstoff 246.
— Nachweis 249.
Brenzcatechin 145.
— Ausscheidung in Krankheiten 345.
Brenzcatechinschwefelsäure 145.
Brom, Nachweis von gebundenem 276.
Bromkalium, Nachweis 275.
Bromphenylmercaptursäure 273.
Bromphenylcystin 273.
Bronchitis simplex 479.
— putrida 480.
Bürette 286.
Buttersäure 122.

C.

Calcium 190.
— Ausscheidung 192.
— „ pathologische 340.
— „ „ im Fieber 465.
— Bestimmung 190.
— Calciumcarbonat als Sediment 438.
Calciumphosphat, gelöstes 191.
— als Sediment 192. 438.
Calciumsulphat als Sediment 435.
Camphoglycuronsäure 273.
Cantharidin, Einfluss auf Albuminurie 363.
Carbaminsäure, Uebergang in Harnstoff 69.
Carbolsäure 138.
Centralnervensystem, Einfluss auf Polyurie 319.
— Einfluss auf Albuminurie 362.
Cerebrospinalmeningitis 510.
— Albuminurie dabei 362.
Chinin, Nachweis 279.
Chinaethonsäure 273.
Chloroform, Verhalten im Org. 268.
— Nachweis 278.
Chloral, Verhalten im Org. 268.
Chlor, Nachweis des organisch gebundenen 276.
Chloride, Chlornatrium 168.
— Abstammung 172.
— Ausscheidung 174.
— pathologische Ausscheidung 337.
— im Fieber 463.
— Bestimmung nach Volhard 168.
— „ „ „ im Hundeharn 171.
— Bestimmung nach Habel und Fernholz 171.
Chloride, Bestimmung nach Mohr 171.
— Bestimmung nach Neubauer 171.
— „ bei Gegenwart von Jod und Brom 172.
— Nachweis 168.
Chlorsäure, Nachweis 276.
Cholesterin 257. 400. 410.
Choletelin 244.
Cholera 321. 502.
Cholurie 397.
Chorea 512.
Chromogene 159. 252.
Chrysophansäure, Nachweis 279.
Chylurie 405.
Cyansäure, Uebergang in Harnstoff 68.
Cyanursäure 32.
Cylinder im Harn 441. s Harncylinder.
Cylindroide im Harn 447.
Cystin 265.
— als Sediment 423.
Cystinurie 424.
Cystitis 507.

D.

Darmkrankheiten 485.
Dengue 543.
Dextrin 239.
Dextrose s. Traubenzucker.
Diabetes mellitus 379. 526. s. auch Meliturie.
— insipidus 531.
Diathese, harnsaure 416.
— bei Leukaemie 417.
Diphtherie 555.
Durchsichtigkeit des Harns, pathogische 332.
Dysenterie 555.
Dyspnoe, Einfluss auf Harnabscheidung 469.

E.

Echinococcusblasen im Harn 450.
Eclampsie 321. 359.
Eisen 199.
— Bestimmung 200.
Eiter im Harn 448.
— „ „ klinische Bedeutung 449.
Eiweiss, chemisches Verhalten 204.
— circulirendes 70.
— Bestimmung nach Scherer 208.
— „ „ Berzelius 208.
— „ durch Polarisation 209.
— Nachweis durch Kochen 207.
— „ „ Salpetersäure 207.
Emphysem 479.
Endocarditis 476.
Epilepsie 319.

Epithelien, im Harn erscheinend 427. 513
— der Glomeruli, Retention von Eiweiss durch dieselben 353
— Wasserabscheidung durch dieselben 309.
Erdphosphate 191. 195.
Erhaltungsfutter 79.
Erysipelas 551.
Extractivstoffe 163.

F.

Farbe des Harns 13.
— pathologische 331.
— im Fieber 455.
Farbstoff, normaler 13. 156.
Farbstoffe, abnorme 243. 246. 251.
Färbungen, abnorme 14.
Fehling'sche Lösung 230.
Fester Rückstand, Bestimmung 13.
Fett im Harn 257. 408.
— bei Diabetes mellitus 409.
— bei Fettembolie 408.
— bei Morbus Brightii 409.
— bei Phosphorvergiftung 409.
— bei Pyonephrose 409.
— bei Schwangeren 408.
Fettsäuren, flüchtige 121.
— — Verhalten im Organismus 269.
Fibrinurie 352.
Fieber, Harn im F. 455.
— specielle Veränderungen des Harns im Fieber:
Albuminurie 359.
Alkalienexcretion 464.
Ammoniakexcretion 461.
Chloridexcretion 463
Harnfarbe 455.
Harnmenge 456.
Harnsäureexcretion 461.
Harnstoffexcretion 458.
Kalkexcretion 465.
Kreatininexcretion 461.
Phosphorsäureexcretion 462.
Reaction 458.
Schwefelsäureexcretion 463.
Stickstoffexcretion 461.
Fleischmilchsäure, Ausscheid. in Krankheiten 347.

G.

Gährung, ammoniakalische 3.
— saure 2.
Gährungsprobe 235.
Gallenfarbstoffe 242. 398.
— Nachweis 244.
Gallenfarbstoffcylinder im Harn 490.
Gallenfarbstoffprobe, Gmelin'sche 244.
Gallensäuren 239. 399.
— Nachweis 241.
Gallensäure-Reaction, Pettenkofer'sche 240.
Gallussäure, Nachweis 279.
Gase des Harns 203.
Gefässvertheilung in den Nieren 306.
Gehirnhaemorrhagie 509.
Gehirnkrankheiten 509.
Gehirntumoren 509.
Gelbfieber 542.
Gelenkrheumatismus 534.
Geruch des Harns, pathologischer 331.
Geschichte der Urinkunde 293.
Gicht 532.
Glomeruli, Anatomie 306.
— Physiologie derselben 308.
Glycerin, Verhalten im Organismus 269.
Glycerinphosphorsäure 122.
Glycocoll Glycin 129.
— Uebergang in Harnstoff 66.
Glycosurie 379.
Glycuronsäuren 272.
Gmelin'sche Gallenfarbstoffprobe 244.
Guanin 103.
Gypsausscheidung im Harn 435.

H.

Haare im Harn 508.
Haematin 248.
Haematin, salzsaures = Haemin 249.
Haematoidin 243.
Haematurie 372.
Haemoglobin 246.
Haemoglobinurie 375.
— nach Erkältung 378.
— bei Infectionskrankheiten 378
— bei Intoxicationen 377.
— nach Körperanstrengungen 378.
Haemophilie 524.
Halbschattenapparat 227.
Harn, alkalischer 19.
— Aufsammlung desselben 8.
— -Bestandtheile, normale 25.
— „ unorganische 164.
— „ abnorme 204.
— „ zufällige 267.
— Consistenz 23.
— Durchsichtigkeit 23.
— Fluorescenz 23.
— Geruch 23.
— Linksdrehung 23.
— Temperatur 23.
— Verhalten zu Reagentien 28.
— von Fleischfressern 23.
— von Pflanzenfressern 23.
Harnabsonderung im Allgemeinen 305.

Harnabsonderung, pathologische s. Namen der einzelnen Krankheiten.
Harncylinder im pathologischen Urin 441.
— verschiedene Arten derselben 442.
— Bedeutung, clinische, derselben 444.
— — bei Amyloid der Nieren 446.
— — bei Icterus 446.
— — bei Nephritis 446.
— Entstehung derselben 443.
— Metamorphose amyloide derselben 447.
Harnmenge 7.
Harnsäure 87. 336.
— Ausscheidung 102.
— „ bei Dyspnoe 473.
— „ im Fieber 461.
— Bestimmung nach Heintz 94.
— „ „ E. Salkowski 96.
— „ „ Fokker 98.
— „ in pathologischen Harnen 95.
— Bildung im Organismus 98.
— „ Ursache der vermehrten pathologischen 418.
— Nachweis 93. 94.
— Reactionen 92.
— Sediment 262. 413.
— — Bedingungen der Bildung 413.
— — Eigenschaften 415.
— Uebergang in Harnstoff 101. 263.
Harnsaures Ammoniak 4.
Harnsaure Salze 2. 90. 262.
Harnsteine, Untersuchung 280.
Harnstoff 29.
— Bestimmung nach Liebig 37.
— — Modificationen derselben 43.
— — in pathologischen Harnen 47.
— — mit Ausschliessung der Chloride 46.
— Bestimmung nach Bunsen 54.
— „ „ Hüfner 51.
— Bildung, Ort derselben 71.
— Beziehung der Leber dazu, pathol. 486.
— chemische Eigenschaften 29.
— Constitution 31.
— Entstehung 65—75.
— Nachweis 36.
— oxalsaurer 33.
— salpetersaurer 32.
— Vorstufen 66.
Harnstoffausscheidung 75.
— pathologische 333.
— speciell bei Dyspnoë 471.
— „ im Fieber 458.
— Ableitung vom Körpereiweiss 81.
— Einfluss der Nahrung 78.
— Gesetze derselben 75.
— bei Einführung heterogener Substanzen 85.
— bei künstlicher Erwärmung 84.
Harnstoffausscheidung bei Sauerstoffmangel 84. 471.
— bei Phosphorvergiftung 84.
— bei Muskelarbeit 85.
— tägliche 80.
— Relation zur Kochsalzausscheidung 83
Harnstoffferment 6.
Harnzucker 218. s. Traubenzucker.
Hautkrankheiten 518.
Heller'sche Probe 250.
Hemialbumose (Propepton) 210. 351.
— Nachweis 212.
Herzfehler 476.
Heterogene Substanzen 267.
— Einfluss auf die Bestimmung des Harnstoffs 49.
Hippursäure 126.
— Ausscheidung 135. 431.
— — pathologische 431.
— — „ im Fieber 432.
— — „ bei Icterus 432.
— — „ bei Nierenkrankheiten 433.
— Bestimmung 135.
— Bildung 130. 132. 433.
— chemische Eigenschaft 127.
— Nachweis 134.
— als Sediment 430.
Hydrobilirubin 156.
Hydrochinon 345.
Hydronephrose 506.
Hydroparacumarsäure 26. 148.
Hydrothionurie 411.
Hypoxanthin 103.
Hysterie 517.

I.

Ichthyosis 520.
Icterus 400. 490.
— Aspirationsicterus 402.
— Bluticterus 403.
— Resorptionsicterus 402.
— Suppressionsicterus 402.
Impetigo 519.
Indican 148.
— Bestimmung nach Jaffe 152.
— colorimetrische 153.
— Ausscheidung 154.
— — in Krankheiten 341.
Indicanprobe von Jaffe 151.
Indigobildende Substanz 148.
Indigoblau 149.
Indigostein 281. 343
Indol 149.
Indolderivate, Ausscheidung in Krankheiten 341.
Indoxylschwefelsäure 148.
— Entstehung 150.

Indoxylschwefelsäure, Nachweis 151.
Infectionskrankheiten 537.
Inosit 237.
Inositurie 394.
Intermittens 537.
— perniciosa icterica 542.

J.

Jodkalium (Jod) Nachweis 274.
— Bestimmung 274.

K.

Kalium 187.
— Aussel ang 187.
— — pathologische 340.
— — .. im Fieber 464.
— Bestimmung 188.
— Nachweis 187.
Kalk, Ausscheidung, pathologische 340. s. Calcium.
Katalepsie 518.
Keloid 521.
Kohlensäure, pathologische Ausscheidung im Fieber 466.
Kohlensaurer Kalk 264.
Kohlenstoffgehalt des Harns 163.
Kreatin 113.
— Verhalten im Organismus 269.
Kreatinin 107.
— Ausscheidung 115.
— — in Krankheiten 336.
— Bestimmung nach Neubauer 111.
— Nachweis 109 110.
Kreatininchlorzink 108.
Kresol 139.
Kresolschwefelsäure 144.
Kryptophansäure 163.
Kynurensäure 155.
Kynurin 156.

L.

Lactosurie 382.
Leberkrankheiten 486.
— Leberabscess 489.
— Leberamyloid 488.
— Leberatrophie, acute 427. 491.
— Lebercirrhose 487.
— Leberechinococcus 490.
— Leberkrebs 489.
Lecithin 257.
Lepra 520.
Leptothrix im Harn 451.
Leucin 251
— Bedingungen der Bildung und Ausscheidung 429.
Leucin in Krankheiten:
— — bei acuter gelber Leberatrophie 427.
— — bei Phosphorvergiftung 428.
— — bei Typhus 428.
— — bei Variola 428.
— als Sediment 427.
— Uebergang in Harnstoff 66.
Leukämie 524.
— Harnsäureausscheidung bei derselben 417.
Linksdrehende Substanz 163.
Lipurie 408.
Lithion, Nachweis 276.
Literkolben 285.
Lücke'sche Reaction 127.
Lyssa 555.

M.

Magenkrankheiten 485.
Magnesium 193.
— im Sediment 440.
— Bestimmung 194.
Magnesium-Ammoniumphosphat 439.
Malariakrankheiten 539. s. Intermittens.
Malpighi'sche Knäuel 306. s Glomeruli.
Masern 551.
Melanin 252.
Melanogen 252
Melanurie 489.
Meliturie 379.
— bei Dyspnoë 473.
— bei Gesunden 381.
— bei Hirnkrankheiten 509.
— bei Intoxicationen 383.
— vorübergehende, bei verschiedenen Krankheiten 383
— bei Pancreaskrankheiten 493.
— bei Schwangeren und Säugenden 381.
— Pathogenese derselben 385.
Meningitis 510.
Mercaptursäure 273.
Metalbumin 350.
Metalle, Nachweis 277.
Methämoglobin 248.
Methylamin, Verhalten im Organismus 269.
Messcylinder 287.
Messkolben 285.
Messpipette 283.
Micrococcen 452.
— Bedingungen ihres Auftretens 453.
Milchsäure 125.
— Abscheidung in Krankheiten 346.
Milchzucker 236
Milzkrankheiten 492.

Mineralsäuren, Verhalten im Organismus 268.
Mineralsubstanzen im Harn 164.
Morbus Brightii 495
Morphin, Nachweis 279.
Mucin 217
Murexidprobe 92.
Muskelatrophie 517.
Myocarditis 477.

N.

Natrium 186.
Natriumausscheidung, patholog. 340.
— im Fieber 464.
Nephritis acuta 496.
— chronica 497.
— Ausscheidung anorganischer Harnbestandtheile dabei 499.
— Ausfuhr der Harnsäure 499.
— — des Harnstoffs 498.
— Sediment im Harn bei Nephritis 495
— Wasserausscheidung 322.
— suppurativa 504
Nephrolithiasis 322. 505.
Nephrophthise 506.
Nephrozymase 217.
Nervenkrankheiten 508.
— periphere 511
Nervensystem, Einfluss auf Harnabscheidung 3 3.
Neurosen 512
Neutraler Schwefel 161.
— Bestimmung 161.
Nierenamyloid 500.
Nierencarcinom 506.
Niereninfarct 503.
Nierenparasiten 507.
Nierenstauung 503.
Nierensteine 505.
Nierentuberculose 506.
Nierenvenenthrombose 312. 475. 503.
Normalnatron, Herstellung 20.
Normaloxalsäure 20.
Normalschwefelsäure 60

O.

Oligurie 320.
— bei Bleikolik 321.
— bei Cholera 321.
— bei Stauungszuständen 320.
Organische Säuren, Verhalten im Organismus 269.
Organische Substanzen, Uebergang in den Harn 268.
Osteomalacie 536.
Oxalsäure 115.
— Ausscheidung 120.
— Bestimmung 117.
— Bildung aus Harnsäure 101.
— Entstehung 119. 421.
Oxalsaurer Kalk 116.
— als Sediment 263. 419.
Oxalurie 420.
Oxalursäure 120.
Oxindol 149.
Oxyhämoglobin 246.
Oxymandelsäure 255.
— bei acuter Leberatrophie 492.
Oxysäuren, aromatische 146.

P.

Pancreaskrankheiten 493.
— Beziehungen zur Meliturie 493.
Parabansäure 92.
Paracresol 343.
Paralbumin 350.
Paraoxyphenylessigsäure 26. 147.
Pathologie des Harns 291.
Pemphigus 520.
Pepsin 163.
Pepton 213.
— Bestimmung 216.
— Nachweis 215. 351.
Peptonurie 367.
Pericarditis 477.
Peritonitis 493.
Pettenkofer'sche Gallenprobe 240.
Phenol 138.
— Ausscheidung 143.
— — bei Icterus 345.
— — in Krankheiten 343.
— Bestimmung 140.
— — durch Titriren 141.
— Entstehung 142
— Verhalten im Organismus 142.
Phenolbildende Substanz 136.
Phenolschwefelsäure, Phenylätherschwefelsäure 136.
Phenolschwefelsaures Kali, Darstellung 137.
Phenylglycuronsäure 142, 273.
Phosphorsäure 182.
— Ausscheidung 185.
— — im Fieber 462.
— — in Krankheiten 338.
— Bestimmung 183.
— Entstehung 185.
— Nachweis 183.
— relative 186.
Phosphorsaure Ammonmagnesia als Sediment 264.
Phosphorsaurer Kalk als Sediment 263.
Phosphorsaure Magnesia als Sediment 264.

Phthisis 483.
Picnometer 12.
Pilze im Harn 450.
Pleuritis 479.
Pneumonia acuta 480.
— chronica 483.
Polyurie 316.
— epicritische 318.
— bei Epilepsie 319.
— bei Erkrankungen des centralen Nervensystems 319.
— bei Schrumpfniere 316.
Propepton 210.
Propionsäure 121.
Prurigo 520.
Psychische Krankheiten 511.
Purpura 524.
Pyelitis 504.

Q.

Quecksilber, Nachweis 277.

R.

Rachitis 535.
Reaction, alkalische 18.
— amphotere 22.
— saure 15.
— —, Ursache 16.
— veränderte in Krankheiten 330.
Reagentien, Herstellung 288.
Recurrens 548.
Respirationsstörungen, Einfluss auf Harnabscheidung 469.
Rheumatismus artic. acut. 534.
— chronic. 534.
Rheumfarbstoff, Nachweis 279.
Rhodanalkali 124.
Rosanilin, Nachweis 279.
Rotzkrankheit 555.
Rubeolae 552.
Rückenmarkskrankheiten 511.

S.

Saccharimeter 226.
Salicylsäure, Nachweis 278.
Salpetersaure Salze 201.
Salpetrigsaure Salze 202.
Salze, Abstammung 165.
— Entziehung 165.
Salzsäure 167.
Salzsaures Hämatin 248.
Santoninfarbstoff, Nachweis 279.
Sarcine im Harn 451.
Sarkin 102.
Säuregrad des Harns 22.
Säuren, Verhalten organischer 269.
— — unorganischer 268.
Scabies 521.
Scarlatina 553.
Schleim im Harn 448.
Schrumpfniere, Harn bei derselben 316. 497.
Schwefel, neutraler 161.
Schwefelcyansäure 124.
Schwefelhaltige organ. Substanz 160.
Schwefelsäure 174.
— Ausscheidung 181.
— — im Fieber 463.
— — in Krankheiten 339.
— — präformirte 175.
— — relative 181.
— gebundene 175.
— gesammte 175.
—, Bestimmung 175.
— Bindung im Organismus 179.
— Entstehung 177.
— Relation der gebundenen zur präformirten 179.
Schwefelsaurer Kalk als Sediment 264.
Schwefelwasserstoff 261.
— im Harn von Kranken 411.
Schweissfriesel 543.
Sclerodermie 520.
Scorbut 524.
Sediment, normales 1.
— Untersuchung 2.
Sedimente 412.
— organisirte 441.
— unorganisirte 262. 413.
Serumalbumin 204.
— Trennung von Globulin 210.
Serumglobulin 206.
Skatol 155. 343.
Skatoxylschwefelsäure 155.
Specifisches Gewicht 9.
— —, Bestimmung 11.
— — in Krankheiten 330.
Spermatozoën im Harn 450.
Stauungszustände, Harn bei solchen 474.
Stickstoff, Ausscheidung im Fieber 461.
—, Bestimmung nach Schneider-Seegen 59.
— — nach Voit 63.
Stickstoffdeficit 77.
Stickstoffgleichgewicht 77.

T.

Taurin, Verhalten im Org. 269.
Tetanus 515.
Thierharn 23.
Thrombose der Nierenvenen, Harn bei derselben 312. 475. 503.
Traubenzucker, Harnzucker, Dextrose 218.
— Ausscheidung 385.
— Bestimmung durch Polarisation 225.

Traubenzucker, Bestimmung nach Fehling 230.
— — durch Wägung 233.
— — nach Knapp 234.
— — nach Sachsse 234.
— — durch Gährung 235.
— — nach Manassein 236.
— Nachweis 221—225.
Trichinenkrankheit 347. 556.
Tripelphosphat 8. 264. 439.
Trockenrückstand 13.
Trommer'sche Probe 220—222.
Typhoid, biliöses 551.
Typhus 543.
— abdominalis 544.
— exanthematicus 543.
— recurrens 548.
Tyrosin 254.
— Ausscheidung in Krankheiten 428.
— als Sediment 265. 427.
s. auch Leucin.
—, Zersetzung 26.

U.

Unorganische Bestandtheile des Harns 165.
— Substanzen, Uebergang in den Harn 268.
Unterschweflige Säure 179. 412.
Urämie 323.
Uramidosäuren, Bildung 271.
— Verhalten bei der Bunsen'schen Bestimmung 57.
Urate s. harnsaure Salze.
— als Sediment 413.
Urobilin 156.
—, Ausscheidung 160.
—, Entstehung 158.
—, Nachweis 158.
—, Spectrum 157. 247.
Urocaninsäure 261.
Urochloralsäure 268.
Urochrom 163.
Uroërythrin 252.
Urofuscohämatin 251.
Uroglaucin 252.
Urometer 10.
Uromelanin 163.
Uronitrotoluolsäure 272.
Urorhodin 252.
Urorubrohämatin 251.
Urostealith 281.
Urticaria 520.

V.

Variola 552.
Vollpipette 283.

W.

Wasserabscheidung in den Nieren 308.
— Pathologie derselben 314.
Wasserstoffsuperoxyd 203.
Weyl'sche Reaction 109.
Wismuth-Probe 220. 221.

X.

Xanthinkörper 102.
Xanthinreaction 103.
Xanthin, Nachweis 104.
— als Sediment 426.

Z.

Zucker im Harn s. Traubenzucker, Melliturie.
Zufällige Harnbestandtheile 267.

Druckfehler.

S. 1 in der Ueberschrift „Farbe“ zu streichen.
S. 125 Zeile 12 v. oben lies § 16a statt 17.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.






24ColorCard
CameraTrax.com